



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

RÔMULO FARIA SANTOS CANTO

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE SELENO-
DIIDROPIRIMIDINONAS E AVALIAÇÃO COMO AGENTES
MULTI-ALVO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Florianópolis, 2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

RÔMULO FARIA SANTOS CANTO

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE SELENO-
DIIDROPIRIMIDINONAS E AVALIAÇÃO COMO AGENTES
MULTI-ALVO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Florianópolis, 2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

CANTO, RÔMULO FARIA SANTOS
PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE SELENO-DIIDROPIRIMIDINONAS E
AVALIAÇÃO COMO AGENTES MULTI-ALVO PARA O TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER / RÔMULO FARIA SANTOS CANTO ;
orientador, Antonio Luiz Braga - Florianópolis, SC, 2014.
141 P.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, . Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. compostos organoselênio. 3.
diidropirimidinonas. 4. Alzheimer. I. Braga, Antonio Luiz
. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Química. III. Título.

FOLHA DE ASSINATURAS

*Agradeço à minha mulher, Andrea
e meu filho, Arthur, pelo suporte e incentivo
constante, ainda que involuntário.*

*Agradeço ao meu orientador
Antonio Luiz Braga por acreditar no meu potencial,
mesmo nos momentos mais difíceis.*

RESUMO

Título: Planejamento e síntese de seleno-Diidropirimidinonas e avaliação como agentes multi-alvo para o tratamento da doença de Alzheimer

Autor: Rômulo Faria Santos Canto

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Nesta tese de doutorado realizou-se a síntese de uma nova classe de compostos organoselênio bioativos, que são as seleno-diidropirimidinonas. Para tanto, uma rota sintética curta e linear foi estabelecida para síntese destes compostos, e através desta foi possível obter as diidropirimidinonas com grande diversidade estrutural e funcionalizadas com grupamentos selenetos, disselenetos, selenocianatos, selenoésteres e calcogenouréias imidazólicas.

A série dos selenocianatos derivados de diidropirimidinonas foi avaliada quanto a sua atividade como inibidores da enzima acetilcolinesterase, como quelantes do átomo de ferro (II) e também como antioxidantes através dos mecanismos da glutathione peroxidase, poder redutor e capacidade antioxidante total. Todos os compostos testados apresentaram atividade como inibidores da acetilcolinesterase próximo ao fármaco padrão galantamina, sendo que alguns compostos foram mais ativos que este. Todos os compostos também apresentaram atividade como miméticos da glutathione peroxidase e boa capacidade antioxidante através dos demais testes realizados.

Com a metodologia proposta, foi possível sintetizar uma série de novas seleno-diidropirimidinonas e demonstrar sua ação como inibidores da acetilcolinesterase e como antioxidantes, bem como quelantes do átomo de ferro (II). Os compostos sintetizados apresentam um grande potencial como novos candidatos a fármacos multi-alvo para o tratamento da doença de Alzheimer.

Palavra-chave: compostos organoselênio, diidropirimidinonas, Alzheimer

ABSTRACT

Title: Design, synthesis and evaluation of seleno-dihydropyrimidinones as multi-targeted therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease.

Autor: Rômulo Faria Santos Canto

Advisor: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

In this thesis the synthesis of a new class of bioactive organoselenium compounds was performed, the seleno-dihydropyrimidinones. A short and linear synthetic route was optimized for the synthesis of the seleno-dihydropyrimidinones, and the dihydropyrimidinones were obtained with high structural diversity containing selenides, diselenides, selenocyanides, selenoesters and imidazolic chalcogen ureas as substituents.

The selenocyanides derived from dihydropyrimidinones were evaluated as acetylcholinesterase inhibitors, iron chelators and also as antioxidants through the glutathione peroxidase mechanism, reduction power and total antioxidant capacity, respectively. All tested compounds were as active as the standard as acetylcholinesterase inhibitors, being some compounds more active than the standard galanthamine. All compounds also presented glutathione peroxidase mimetic activity and showed good antioxidant properties by several mechanisms.

Thus, a new series of seleno-dihydropyrimidinones was synthesized and demonstrated excellent acetylcholinesterase inhibition, as well as antioxidant and iron chelator properties. The synthesized compounds can be considered as a very promissory multi-targeted agents for the treatment of Alzheimer's disease.

KeyWord: organoselenium compounds, dihydropyrimidinones, Alzheimer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura geral das DHPMs funcionalizadas com selênio propostas neste trabalho.	20
Figura 2. Grupamentos funcionais contendo selênio.	23
Figura 3. Selenocisteína e cisteína.	24
Figura 4. Estrutura geral das diidropirimidinonas (DHPMs).	26
Figura 5. Compostos organoselênio miméticos da GPx.....	27
Figura 6. Variedade estrutural obtida a partir da reação de Biginelli	28
Figura 7. Intermediários isolados da reação de Biginelli	33
Figura 8. Diidropirimidinonas com atividade antioxidante.....	35
Figura 9. DHPMs inibidoras da acetilcolinesterase	36
Figura 10. Ebselen e análogos com atividade mimética da GPx.....	39
Figura 11. Disselenetos com atividade mimética da GPx.	40
Figura 12. Disselenetos contendo aminas e amidas com atividade mimética à enzima GPx.....	42
Figura 13. Selenoesteres e selenocianatos antioxidantes.....	43
Figura 14. Calcogenouréias imidazólicas antioxidantes.....	43
Figura 15. Espectro de RMN de hidrogênio do composto 92a.	52
Figura 16. Espectro de RMN de carbono do composto 92a.....	53
Figura 17. Espectro de RMN de hidrogênio do composto 95.	55
Figura 18. Espectro de RMN de hidrogênio do composto 104b.	60
Figura 19. Espectro de massas do composto 104b.....	61
Figura 20. Espectro de RMN de hidrogênio do composto 109a.	66
Figura 21. Espectro de RMN de carbono do composto 109a.....	67
Figura 22. Espectro de massas de alta resolução do composto 109a.....	68
Figura 23. Espectro de RMN de hidrogênio do composto 111a.	69
Figura 24. Espectro de massas do composto 111a.	70

Figura 25. Espectro de RMN de hidrogênio do composto 112b.....	72
Figura 26. Espectro de massas do composto 112b.....	73
Figura 27. Espectro de RMN de hidrogênio do composto 114.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estruturas e rendimentos das 6-Cl-DHPMs.....	50
Tabela 2. Estruturas e rendimentos dos selenetos derivados de DHPMs.....	59
Tabela 3. Otimização das condições reacionais para formação do produto 109a.....	64
Tabela 4. Estrutura e rendimentos dos selenocianatos derivados de DHPMs.....	65
Tabela 5. Inibição da enzima acetilcolinesterase	75
Tabela 6Atividade GPx-like das seleno-DHPMs	76
Tabela 7. Atividade quelante de Ferro das seleno-DHPMs.....	77
Tabela 8. Poder redutor das seleno-DHPMs	78
Tabela 9. Capacidade antioxidante total das seleno-DHPMs.....	79

Sumário

1.	Introdução e objetivos	19
1.1	Introdução e objetivos gerais	19
1.2	Objetivos específicos.....	20
2.	Revisão da literatura	23
2.1	Compostos orgânicos de selênio.....	23
2.2	A doença de Alzheimer, compostos orgânicos de selênio e diidropirimidinonas	24
2.3	Síntese das DHPMs	27
2.4	Mecanismo da reação de Biginelli.....	29
2.5	Atividades farmacológicas de DHPMs.....	33
2.5.1	Atividade antioxidante de DHPMs	33
2.5.2	Atividade anticolinesterásica das DHPMs.....	35
2.6	Compostos Orgânicos de Selênio como Antioxidantes.....	36
2.7	Compostos orgânicos de selênio no tratamento da doença de Alzheimer.....	43
3.	Planejamento sintético.....	45
3.1	Síntese de DHPMs funcionalizadas com Selênio	45
4.	Resultados e discussão	49
4.1	Síntese dos materiais de partida.....	49
4.1.1	Síntese das 6-cloro-diidropirimidinonas.....	49
4.1.2	Síntese de seleno-acetoacetatos	54
4.2	Síntese de DHPMs funcionalizadas com selênio.....	57
4.2.1	Síntese de selenetos derivados de DHPMs.....	57
4.2.2	Síntese de selenocianatos derivados de DHPMs	63
4.2.3	Síntese de selenoésteres derivados de DHPMs	68
4.2.4	Síntese de disselenetos derivados de DHPMs	70

4.2.5	Síntese de calcogenouréias imidazólicas derivadas de DHPMs.	73
4.3	Atividade anticolinesterásica das seleno-DHPMs.....	75
4.4	Atividade GPx-like das seleno-DHPMs.....	76
4.5	Atividade quelante de Ferro das seleno-DHPMs	77
4.6	Poder redutor das seleno-DHPMs	78
4.7	Capacidade antioxidante total das seleno-DHPMs.....	79
5.	Experimental	81
6.	Considerações Finais e Conclusões.....	97
7.	Referências Bibliográficas	99
	ANEXO I – Espectros selecionados	109

1. Introdução e objetivos

1.1 Introdução e objetivos gerais

A doença de Alzheimer é uma doença caracterizada por perda de memória e alterações fisiológicas no cérebro dos pacientes acometidos, sendo uma das doenças neurodegenerativas mais prevalentes no mundo inteiro. Um dos sintomas da doença é a diminuição dos neurotransmissores acetilcolina nas fendas sinápticas, e diversos tratamentos farmacológicos visam aumentar a oferta destes neurotransmissores através de inibição da enzima acetilcolinesterase. A doença de Alzheimer ainda é caracterizada por altos níveis de estresse oxidativo no cérebro e acúmulo anormal de metais (Fe e Cu) no sistema nervoso. Desta maneira, compostos antioxidantes e quelantes de metais são uma promissora fonte de novos fármacos para o tratamento desta doença.

Diidropirimidinonas e compostos organoselênio são classes de compostos que tem sido descritos na literatura como compostos tanto capazes de inibir a enzima acetilcolinesterase quanto capazes de agirem como espécies antioxidantes no combate ao estresse oxidativo. Desta maneira planejamos uma série de seleno-diidropirimidinonas, estruturas híbridas destas duas classes de compostos, como possíveis candidatos a novos agentes antioxidantes e inibidores da acetilcolinesterase, esperando-se assim obter possíveis agentes multi-alvo para o tratamento da doença de Alzheimer.

Assim, para o presente doutorado, planejou-se a síntese de diidropirimidinonas funcionalizadas com selênio **1** e **2** e a respectiva investigação como potenciais agentes antioxidantes como miméticos da enzima glutathione peroxidase, entre outros, e sua ação como inibidores da enzima acetilcolinesterase e como quelantes de metais. A intenção foi de desenvolver uma nova série de fármacos multi-alvo para tratamento da doença de Alzheimer. A estrutura das seleno-diidropirimidinonas propostas está apresentada na Figura 1. Diversos grupos funcionais contendo selênio podem ser incorporados nas DHPMs, tais como, selenetos, disselenetos, selenocianatos, selenoesteres e selenouréias, assim como tiouréias.

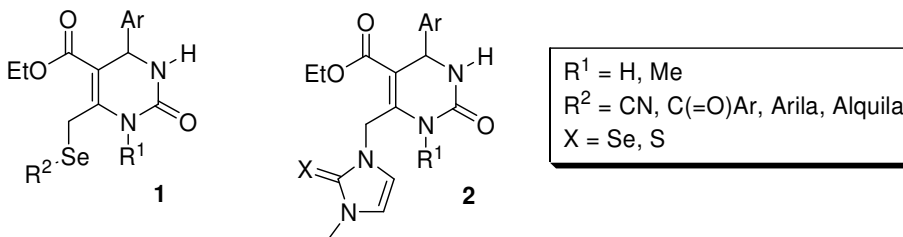


Figura 1. Estrutura geral das DHPMs funcionalizadas com selênio propostas neste trabalho.

Todos compostos propostos nesse trabalho são inéditos, não havendo nenhum relato de estruturas relacionadas na literatura. Devido ao grande potencial farmacológico de ambas as classes de compostos, acreditamos que as DHPMs funcionalizadas com selênio **1-2** propostas neste trabalho, apresentem grande potencial farmacológico, podendo atuar através do sinergismo das atividades advindas dos diferentes grupamentos farmacofóricos.

Cabe destacar, ainda, que as estruturas propostas apresentam caráter polifuncional, apresentando uma grande diversidade de grupamentos funcionais em sua estrutura. O planejamento sintético dessas estruturas deve permitir a construção rápida e escalonável dos produtos, além de apresentar um caráter modular que viabilize a obtenção de moléculas com grande diversidade estrutural.

1.2 Objetivos específicos

- Otimizar as condições reacionais para a síntese dos materiais de partida DHPMs que serão utilizadas como molécula-plataforma para inserção dos grupamentos funcionais de selênio.
- Sintetizar uma série de DHPMs funcionalizadas com grupamentos contendo selênio, tais como, selenetos, disselenetos, selenocianatos, selenoesteres e calcogenouréias imidazólicas.
- Caracterizar os compostos sintetizados por RMN de ¹H, RMN de ¹³C, Massas e outras técnicas quando necessário.
- Investigar os compostos sintetizados quanto ao seu potencial como miméticos da enzima GPx., em quantidades catalíticas.
- Investigar os compostos sintetizados quanto ao seu poder redutor, capacidade de quelar metais e capacidade antioxidante total.

- Investigar os compostos sintetizados quanto ao seu potencial como inibidores da enzima acetilcolinesterase.
- Publicar os trabalhos em periódicos reconhecidos pela comunidade científica e/ou redigi-los na forma de patente quando adequado.

2. Revisão da literatura

2.1 Compostos orgânicos de selênio

O selênio é um calcogênio quimicamente relacionado com o enxofre e o oxigênio. Esse elemento apresenta diversas aplicações no âmbito da química inorgânica, incluindo usos como materiais semicondutores, dispositivos fotovoltaicos e como integrante da tinta de toners para impressão. Seu principal uso industrial se dá na indústria de materiais (vidro e cerâmica) na produção de coloração vermelha nestes materiais.¹ Além disso, o selênio elementar é um micronutriente biológico importante, sendo essencial para o funcionamento do organismo. Ao contrário da vasta química inorgânica em torno do elemento selênio, a química orgânica onde trabalha-se com compostos contendo ligações carbono-selênio, é muito menos explorada. Em comparação com a enorme gama de aplicações dos calcogênios de menor peso atômico, a presença de selênio em química orgânica pode ser considerada rara.¹ Embora virtualmente todas as estruturas orgânicas contendo oxigênio ou enxofre são potenciais compostos organoselênio pela troca isostérica destes elementos pelo selênio, na prática ocorre que a formação e aplicação de grupamentos funcionais contendo selênio não são tão simples assim. A Figura 2 apresenta alguns grupamentos funcionais contendo selênio como seleneto **3**, disseleneto **4**, selenol **5**, selona **6**, e selenoéster **7**.¹

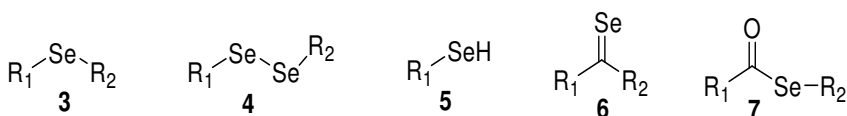


Figura 2. Grupamentos funcionais contendo selênio.

Na sua forma selenol ($R-SeH$) ou sua base conjugada, selenolato ($R-Se^-$), o selênio orgânico está em uma das suas formas mais reativas. Devido à grande diferença de pK_a quando comparado à tióis (p. ex. $pK_a \sim 5$ para selenóis vs $pK_a \sim 8$ para tióis),¹ o grupo funcional selenol, em sistemas biológicos, existe como o selenolato correspondente, agindo como um poderoso nucleófilo com alto potencial oxidativo. Na verdade, o grande interesse pelos compostos organoselênio reside no meio biológico. A maior fonte de selênio dentro do corpo são os resíduos do aminoácido selenocisteína (**8**- Figura 3), no qual a cadeia lateral é

isostérica ao aminoácido contendo tiol, a cisteína (**9**). O selenol dos resíduos de selenocisteínas é um componente crucial de muitas enzimas que agem no metabolismo redox como a tioredoxina redutase² e a glutathiona peroxidase (GPx).³

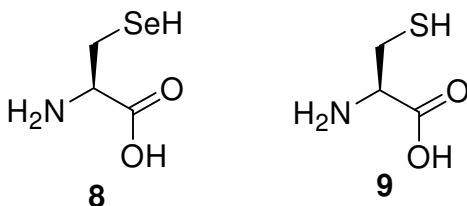


Figura 3. Selenocisteína e cisteína.

2.2 A doença de Alzheimer, compostos orgânicos de selênio e diidropirimidinonas

O mal de Alzheimer, ou doença de Alzheimer, é uma doença neurodegenerativa responsável pela demência, em que ocorre perda de memória e confusão mental no paciente acometido. Esta doença é a mais prevalente das doenças neurodegenerativas, afetando cerca de 15 milhões de pessoas no mundo inteiro e aproximadamente 50% dos adultos com idade acima de 85 anos.⁴

Devido à complexa patofisiologia da doença de Alzheimer, que envolve muitas hipóteses, o desenvolvimento de terapias satisfatórias é problemático. Os principais alvos terapêuticos são os níveis reduzidos do neurotransmissor acetilcolina (ACh), perda difusa de neurônios, emaranhados neurofibrilares e placas senis (placas beta-amiloide).⁵ Baseado na hipótese colinérgica, a farmacoterapia atual para a doença de Alzheimer consiste em fármacos direcionados para aumentar os níveis sinápticos de acetilcolina através da inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE).⁶ Inibidores da acetilcolinesterase foram aprovados como tratamentos eficazes para reduzir os sintomas dos estágios iniciais da doença de Alzheimer. Vários anticolinérgicos, como a tacrina,⁷ ensaculina,⁸ donepezil⁹ e galantamina¹⁰ demonstraram melhora modesta em relação à memória e função cognitiva. Evidências recentes sugerem que a AChE também desempenha um papel não colinérgico no desenvolvimento da doença de Alzheimer,¹¹ funcionando

como uma chaperona que acelera a deposição de peptídeos A β e a agregação destes como fibras insolúveis.¹²

Outra das atuais estratégias terapêuticas para tratamento da doença de Alzheimer é reduzir o estresse oxidativo envolvido na morte celular. Devido à sua alta taxa de consumo de oxigênio, alto conteúdo lipídico, e capacidade antioxidante relativamente limitada comparada a outros órgãos, o cérebro é particularmente suscetível ao estresse oxidativo. Placas senis geram radicais livres que são extremamente tóxicos.¹³ Desta forma, o estresse oxidativo está incluído em todas as hipóteses patofisiológicas da doença de Alzheimer, e alguns estudos demonstram a eficácia de compostos antioxidantes no tratamento desta doença.¹⁴

Além destas duas hipóteses, uma terceira, a hipótese metálica, considera que metais (Fe e Cu) também cumprem um papel importante na patogênese da doença de Alzheimer.¹⁵ Durante a progressão da doença, metais se acumulam progressivamente no cérebro.¹⁶ A acumulação anormal de metais está proximamente associada com a formação de placas A β e agregados neurofibrilares.¹⁷ Além disso, altos níveis anormais de Cu e Fe no cérebro catalizam a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que aumentam o estresse oxidativo contribuindo para a patogênese da doença.¹⁸ Desta maneira, a diminuição das concentrações de metais no cérebro através de quelantes representa outra abordagem racional para o tratamento da doença de Alzheimer.

Candidatos a fármaco projetados para agir sobre um único processo biológico têm atingido o estágio clínico, mas estes apenas garantem alívio dos sintomas e não agem nas causas por trás da doença, devido à patogênese multifatorial da doença de Alzheimer. Modulação de diversos alvos ao longo da mesma rota biológica pode potencialmente levar à modificação da doença, ao invés de apenas controle dos sintomas,¹⁹ e o desenvolvimento de novos fármacos para doença de Alzheimer está sendo focado em moléculas multipotentes agindo de maneira complementar, o que pode ser mais eficaz para portadores de Alzheimer.²⁰ Desta maneira, estamos interessados em desenvolver novos inibidores da acetilcolinesterase com ação antioxidante para o tratamento da doença de Alzheimer, combinando, na mesma estrutura, duas classes de compostos com este potencial. Esta estratégia de fundir dois ou mais estruturas bioativas na mesma estrutura tem sido utilizada com sucesso no desenvolvimento de novos fármacos.²¹

Visto isso, a descoberta e o desenvolvimento de novos compostos que possam atuar como espécies antioxidantes, auxiliando no combate às espécies reativas de oxigênio, causadoras do estresse oxidativo, e como inibidores da acetilcolinesterase, assim como quelantes de metais, pode revelar uma nova estratégia para a prevenção e tratamento da doença de Alzheimer. A descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos é um processo trabalhoso e de alto custo que envolve a síntese e avaliação farmacológica de um grande número de compostos. Nesse contexto, reações multicomponente têm recebido crescente atenção em química medicinal, devido ao fato de cada vez mais prezar-se pela velocidade, diversidade e eficiência no processo de descoberta de fármacos.²² As reações multicomponente, nas quais três ou mais reagentes são misturados em um mesmo frasco reacional, levando à produção de um único produto multifuncionalizado, podem gerar produtos com a diversidade necessária para a descoberta e otimização de novos candidatos a fármaco.^{23a-d}

Na Figura 4 está mostrada a estrutura das diidropirimidinonas (DHPMs **10**), obtidas através da reação multicomponente de Biginelli. Esses compostos têm apresentado uma vasta gama de atividades farmacológicas²⁴ e têm sido consideradas estruturas privilegiadas do ponto de vista químico medicinal. Alguns estudos têm demonstrado o potencial desta classe de compostos para agirem, também, como antioxidantes.^{25a-c} DHPMs também tem apresentado atividade como inibidores da enzima acetilcolinesterase.²⁶

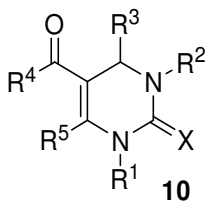


Figura 4. Estrutura geral das diidropirimidinonas (DHPMs).

Da mesma maneira, compostos organocalcogênio, principalmente compostos organoselênio, vêm sendo empregados com sucesso como espécies antioxidantes capazes de atuar de maneira catalítica, de acordo com o mecanismo da selenoenzima Glutathione Peroxidase (GPx).^{27a-e} Entre estes destacam-se o Ebselen (**11**) e o diseleneto de difenila (**12**), os quais são utilizados como referência na busca por novos compostos

miméticos da GPx (Figura 5). Compostos organoselênio, como o disseleneto de difenila (**12**) também têm demonstrado ação inibidora da enzima acetilcolinesterase e ação em modelos animais de doença de Alzheimer.²⁸

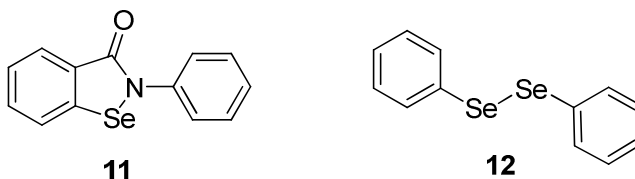
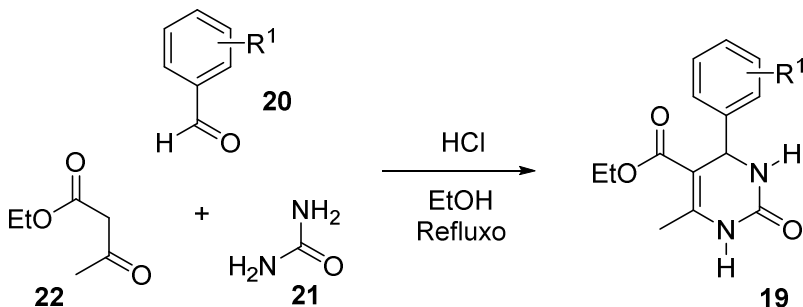


Figura 5. Compostos organoselênio miméticos da GPx.

Assim, para o presente doutorado, planejou-se a síntese de diidropirimidinonas funcionalizadas com selênio e sua investigação como potenciais agentes antioxidantes através do mecanismo da enzima glutathione peroxidase, entre outros, e sua ação como inibidores da enzima acetilcolinesterase e como quelantes de metais. Desta maneira pretende-se desenvolver uma nova série de fármacos multi-alvo para tratamento da doença de Alzheimer.

2.3 Síntese das DHPMs

A reação de Biginelli foi desenvolvida a mais de um século (1893) pelo químico italiano Pietro Biginelli e trata-se de um dos primeiros relatos de reação do tipo multicomponente na história.³⁰ A reação original consistia na obtenção de diidropirimidinonas **19** a partir de aldeídos aromáticos **20**, uréia (**21**) e compostos β-dicarbônicos, como o acetoacetato de etila (**22**) utilizando HCl como catalisador da reação sob refluxo (Esquema 1). Apesar de se tratar de um procedimento simples e elegante para obtenção de heterociclos complexos e de alto valor agregado, as condições originais de Biginelli levavam a baixos rendimentos reacionais, mesmo sendo utilizados longos tempos de reação e condições fortemente ácidas.



Esquema 1

Embora os primeiros exemplos desta reação utilizassem β -cetoésteres, aldeídos aromáticos e uréia, o escopo da reação tem sido estendido pela variação de todos os três blocos de construção, permitindo acesso a uma grande variedade de derivados pirimidínicos multifuncionalizados (Figura 6). Aldeídos aromáticos com vários padrões de substituição, heteroaromáticos e alifáticos vem sendo utilizados para funcionalizar a posição 4 do heterociclo. A diversidade nas posições 5 e 6 provém, além da utilização de diversos β -cetoésteres alifáticos, da utilização de compostos cíclicos 1,3-dicetônicos, acetoacetamidas, e compostos nitro- e nitrilo-cetônicos. As posições 1 a 2 podem ser variadas através da utilização de uréia e tiouréia, sendo estas monossustituídas ou não-sustituídas, e também diversos tipos de guanidinas.³¹

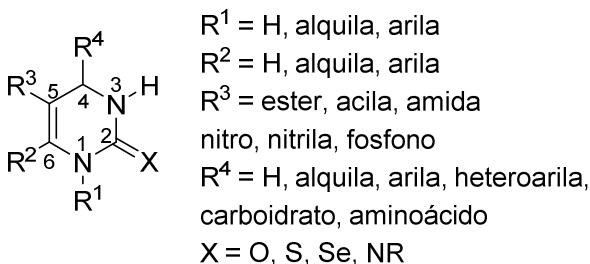
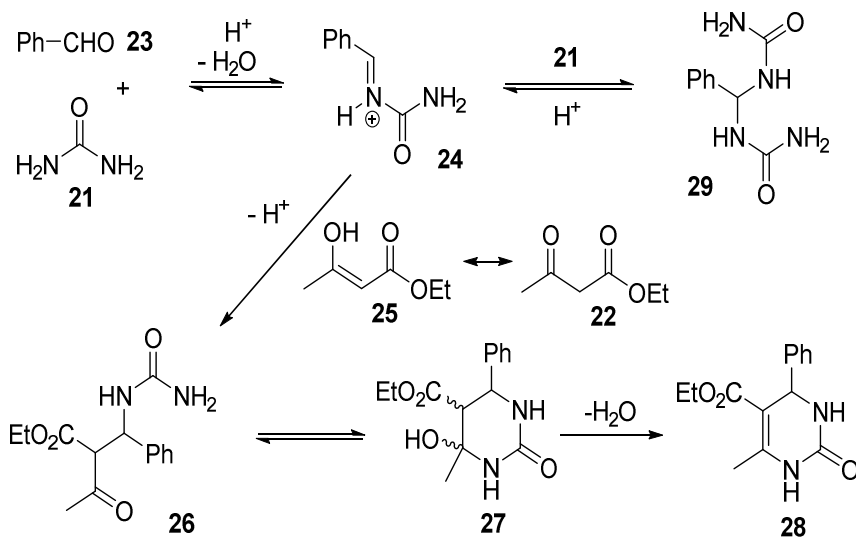


Figura 6. Variedade estrutural obtida a partir da reação de Biginelli

2.4 Mecanismo da reação de Biginelli

Kappe,³² através de estudos de RMN, propôs um mecanismo para a reação de Biginelli. O primeiro passo ocorre entre o aldeído **23** e a uréia (**21**), como etapa limitante da velocidade, levando ao intermediário *N*-acilimínio **24** (Esquema 2). Esse intermediário é então atacado pelo acetoacetato de etila (**22**), possivelmente através de sua forma enólica **25**, levando ao ureído intermediário de cadeia aberta **26** o qual cicliza para formar a hexaidropirimidina **27**, que forma as DHPMs **28** após eliminação de água catalisada por ácido. O autor classificou o mecanismo da reação como sendo uma α -amidoalquilação, ou mais especificamente uma α -ureidoalquilação. Apesar de propor o íon *N*-acilimínio (**24**) como intermediário da reação, Kappe não foi capaz de fornecer evidências da existência deste, uma vez que só pode observar o bisureído (**29**) no meio reacional.

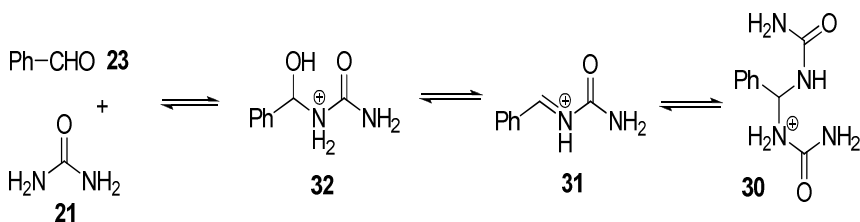


Esquema 2

Apesar do autor não ter conseguido demonstrar a existência do íon ureído-imínio **24**, estudos pioneiros realizados por Russowsky e colaboradores³³ demonstraram a existência desse intermediário na reação multicomponente de Biginelli através da utilização de

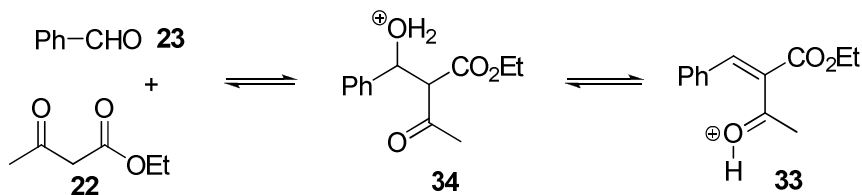
espectrometria de massas com ionização por electrospray (*electrospray ionization mass spectrometry* – ESI-MS). Esses estudos do mecanismo da reação através da utilização de ESI-MS recentemente foram publicados por Souza *et.al.* ³⁴ A técnica apresenta grande vantagem sobre a RMN na análise do mecanismo da reação de Biginelli, pois com ela é possível detectar todas as espécies carregadas no meio reacional, inclusive espécies de tempos de meia-vida curtos, pois essas são capturadas do meio reacional diretamente para a fase gasosa. Neste estudo, as três possíveis combinações bimoleculares foram testadas:

i) Na reação entre o benzaldeído (**23**) e a uréia (**21**), na ausência do acetoacetato **22**, foi observada a formação do bisureído protonado **30** de m/z 209; o íon imínio **31** de m/z 149; seu precursor hidratado **32** de m/z 167; assim como o benzaldeído e o dímero de uréia protonados (Esquema 3).



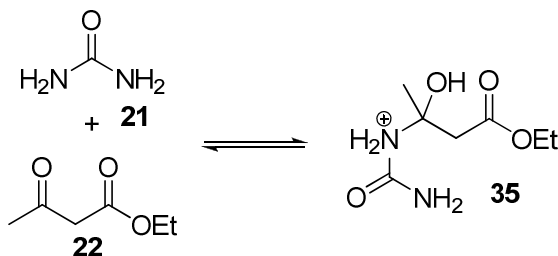
Esquema 3

ii) Na reação entre o benzaldeído (**23**) e o acetoacetato **22**, na ausência da uréia (**21**), somente foi possível observar a formação dos intermediários propostos após longos tempos reacionais. Foi observada a formação do aduto de Knoevenagel protonado **33** de m/z 219 e seu precursor aldólico protonado **34** de m/z 237 (Esquema 4).



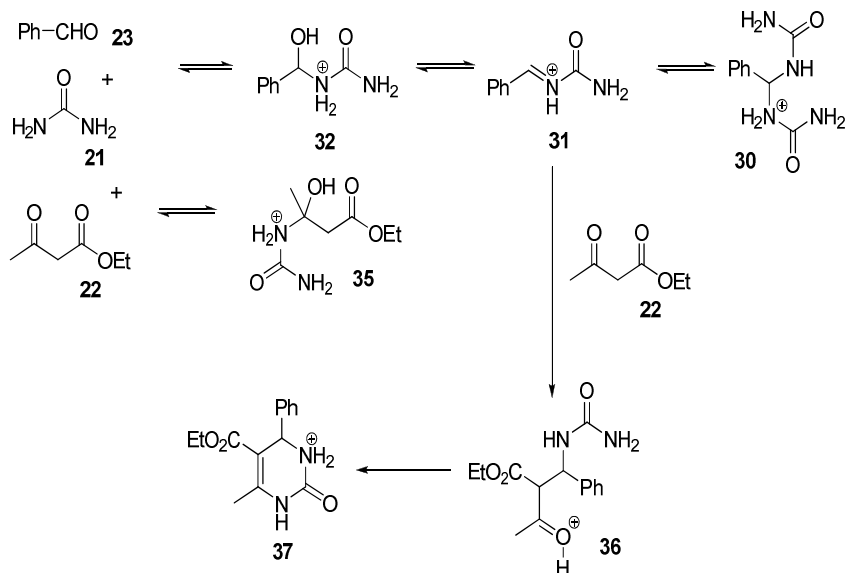
Esquema 4

iii) Na reação entre a uréia (**21**) e o acetoacetato **22**, sem a presença do aldeído **23**, não foi possível detectar a formação do ureidocrotonato, porém seu precursor protonado **35** foi detectado como um íon abundante (Esquema 5).



Esquema 5

iv) Também foi realizada a reação com os três componentes presentes desde o início no meio reacional, e nesta foram detectados o ureidoimínio **31**, seu precursor **32** e o bisureido protonados **30**; o intermediário precursor da formação do ureidocrotonato **35** protonado; o produto final da reação na sua forma protonada **37** com m/z 261; e o intermediário **36** corresponde à adição do acetoacetato **22** ao íon imínio **31** em sua forma protonada (Esquema 6).



Esquema 6

Portanto, os autores conseguiram demonstrar que o mecanismo anteriormente proposto por Kappe via ureidoímínio (**24**– Esquema 2) realmente é o predominante nas condições de catálise com ácidos de Brönsted na reação de Biginelli, e também que mecanismos anteriormente propostos envolvendo um intermediário ureidocrotonato ou um intermediário carbocátion não parecem ocorrer nessas condições. Embora quando se reage isoladamente o acetoacetato **22** e o aldeído **23**, nas mesmas condições da reação de Biginelli, possa ser detectado o aduto de Knoevenagel **33**, este não é um intermediário da reação multicomponente de Biginelli devido à sua baixa velocidade de formação.

O isolamento dos intermediários **38** e **39** (Figura 7) através da utilização de acetoacetatos com alta demanda estérica³⁵ ou eletrodeficientes³⁶ respectivamente, fornece mais evidências que sustentam este mecanismo. Um grande número de hexaidropirimidinas estruturalmente semelhantes a **39** vem sendo obtidas através da utilização de β-cetoésteres ou compostos 1,3-dicarbonílicos contendo o grupamento CF₃ no lugar da metila terminal.^{37a-b}

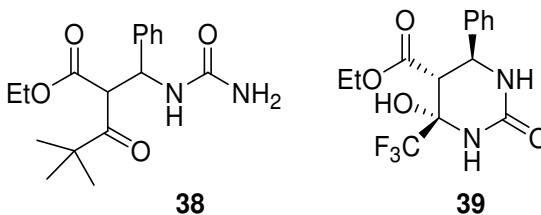


Figura 7. Intermediários isolados da reação de Biginelli

2.5 Atividades farmacológicas de DHPMs

DHPMs e seus derivados apresentam uma vasta gama de atividades biológicas^{38a-b} sendo consideradas estruturas privilegiadas em química medicinal. Dentre algumas das atividades descritas para essa classe estão antifúngica e antibacteriana,³⁹ antiviral,⁴⁰ e antiinflamatória.⁴¹ DHPMs também apresentam efeito modulador dos canais de cálcio, sendo anti-hipertensivos e dilatadores coronarianos no tratamento da angina, além de apresentarem ação anti-isquêmica em modelos animais.^{42a-b} As DHPMs também destacam-se pela sua ação antitumoral, onde foi descoberto um novo mecanismo de ação antitumoral através da inibição da cinesina mitótica Eg5, a qual participa na formação do fuso mitótico.⁴³

Estes heterociclos podem ser considerados aza-análogos das Diidropiridinas de Hantzsch, representadas pelo fármaco Nifedipino. Rovnyak e colaboradores⁴⁴ demonstraram que a ação das DHPMs sobre os canais de cálcio é altamente dependente da configuração do centro de quiralidade, o qual funciona como um “switch molecular”, sendo um dos enantiômeros agonista e o outro antagonista dos canais de Ca^{2+} . Derivados contendo o grupamento amida apresentaram atividade anticoagulante⁴⁵ ou inibição da captação de adenosina pelos trombócitos. Outras atividades relatadas para esta classe são o antagonismo de receptores de glutamato metabotrópicos do grupo 2⁴⁶ e do neuropeptídeo Y.⁴⁷

2.5.1 Atividade antioxidante de DHPMs

Além das atividades citadas no item anterior, DHPMs também apresentam atividade antioxidante. Kumar *et al*⁴⁸ demonstraram através

do método do DPPH (2,2-difenil-1-picrilidrazina) que, dentro de uma quimioteca de 32 DHPMs, apenas os compostos **40** e **41** (Figura 10) apresentaram considerável ação antioxidante. A ação desses compostos foi atribuída à presença do grupamento 3-nitrofenila na posição 4 do heterociclo, funcionalidade presente nos dois compostos ativos.

Vasconcelos e colaboradores⁴⁹ demonstraram a atividade antioxidante de DHPMs através do método do DPPH e do ensaio do ácido tiobarbitúrico (TBARS), o qual avalia a peroxidação lipídica. Os autores encontraram dois compostos ativos **42** e **43** (Figura 8), tanto no ensaio do DPPH quanto do TBARS, em uma quimioteca de 9 DHPMs.

Stefani e colaboradores⁵⁰ também publicaram a síntese e avaliação antioxidante de DHPMs. Os autores demonstraram a atividade antioxidante dos compostos através do ensaio de peroxidação lipídica (TBARS) induzida por Fe + EDTA, onde os compostos **44** e **45** (Figura 10), contendo nitrogênio na cadeia lateral, apresentaram melhor atividade, sendo o composto **45** quatro vezes mais ativo que o **44**, o que demonstra novamente a influência positiva do grupamento 3-NO₂-fenil na ação antioxidante de DHPMs. Os autores também avaliaram os compostos como quelantes de espécies reativas de oxigênio (ROS), e neste ensaio os compostos **46** e **47** foram os mais ativos. Em uma tentativa de explicar o mecanismo de ação antioxidante das DHPMs testadas, os autores avaliaram esses compostos como antioxidantes através do mecanismo da glutathione peroxidase, em que os compostos foram inativos, indicando um mecanismo de ação diferente daquele da Gpx. Isto corrobora os objetivos desta tese, em que através da inserção de selênio pretende-se adicionar, além do mecanismo antioxidante intrínseco às DHPMs, o mecanismo como mimético da Gpx, formando assim híbridos moleculares.

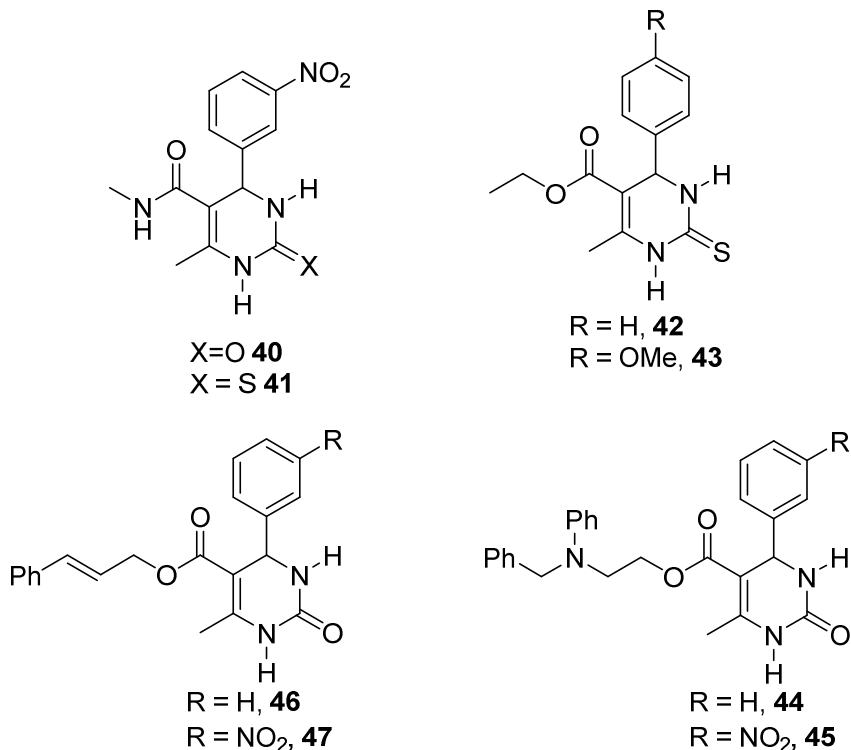


Figura 8. Diidropirimidinonas com atividade antioxidante

2.5.2 Atividade anticolinesterásica das DHPMs

Diidropirimidinonas modificadas também tem sido demonstradas como inibidoras da enzima acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Zhi e colaboradores⁵¹ sintetizaram uma série de tiazolo-pirimidinas (**48**) a partir de tio-DHPMs, com atividade inibidora da enzima acetilcolinesterase. Outro trabalho mostra a síntese de híbridos moleculares entre DHPMs e curcuminas (**49**) através da reação de Biginelli.⁵² Os compostos sintetizados apresentaram ação maior que o fármaco galantamina como anticolinesterásicos.

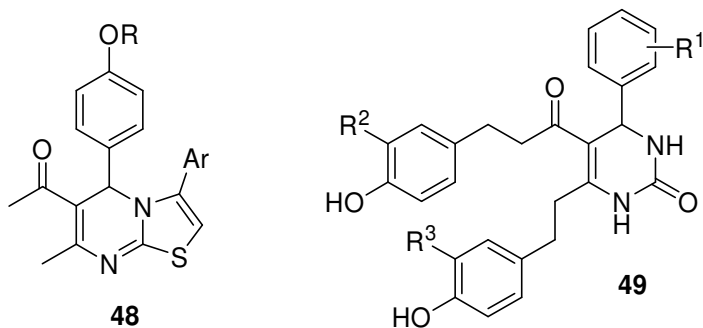
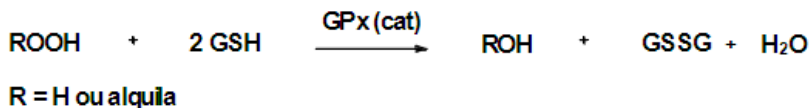


Figura 9. DHPMs inibidoras da acetilcolinesterase

2.6 Compostos Orgânicos de Selênio como Antioxidantes

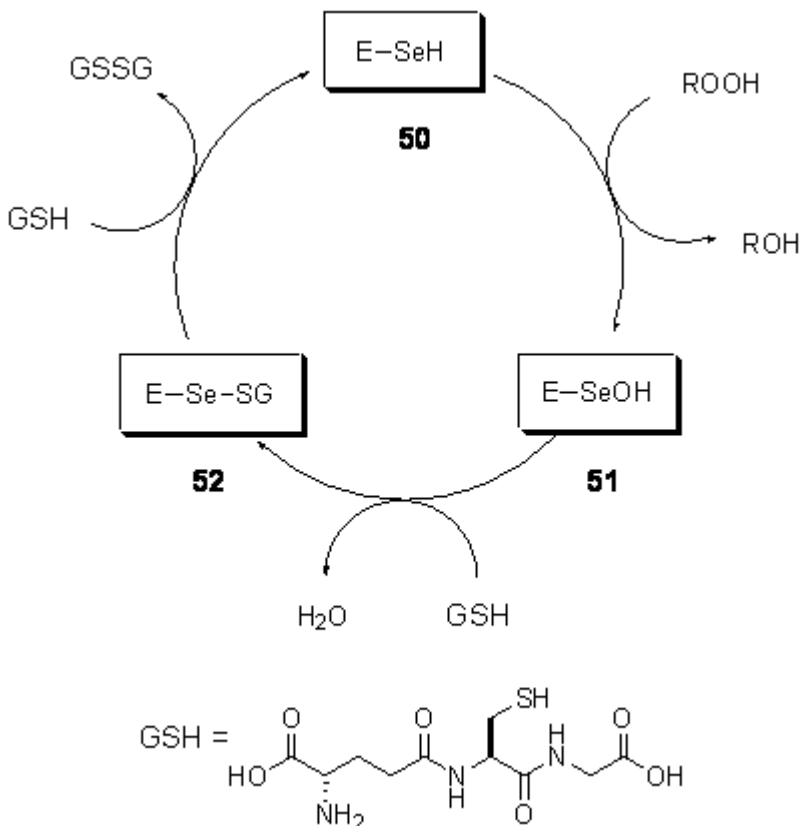
Durante as últimas décadas, os compostos orgânicos de selênio vêm atraindo considerável atenção devido à descoberta de selenoproteínas, inicialmente encontradas em bactérias^{53a-b} e posteriormente em mamíferos.⁵⁴ Tais proteínas estão envolvidas em uma série de processos fisiológicos, como por exemplo no sistema antioxidante, na produção do hormônio da tireóide, no sistema imunológico e reprodutor, dentre outros.^{55a-d} Uma das descobertas mais expressivas demonstrou que o selênio desempenha papel fundamental na atividade da enzima glutathiona peroxidase (GPx). A enzima GPx apresenta atividade antioxidante, protegendo o organismo do estresse oxidativo, catalisando a redução de peróxidos de hidrogênio e/ou peróxidos orgânicos (ROOH), consumindo tióis (glutathiona GSH), com a formação de dissulfeto orgânico (glutathiona oxidada GSSG), de água e/ou alcoóis. (Esquema 7).^{56a-b} Este processo é de extrema importância uma vez que o estresse oxidativo pode desencadear uma série de doenças neurodegenerativas, como envelhecimento precoce, mal de Parkinson e Alzheimer.^{57a-b}



Esquema 7

A glutationa peroxidase é uma selenoenzima que apresenta propriedade antioxidante que, como consequência da sua ação, protege biomembranas e outros componentes celulares do estresse oxidativo.^{58a-b} Foi constatado que, no sítio ativo dessa enzima, encontra-se um resíduo de aminoácido selenocisteína na qual o átomo de selênio desempenha papel fundamental.⁵⁹ A selenocisteína, juntamente com o triptofano e a glutamina, forma a “tríade catalítica” da enzima GPx.

Durante a década de 70 foi elucidado o mecanismo para a enzima glutationa peroxidase. Neste mecanismo, é proposto que a enzima na sua forma ativa selenol (Enz-SeH, **50**), reduz peróxidos à água ou álcool formando o ácido selênico (Enz-SeOH, **51**). Este então reage com a glutationa reduzida (GSH) formando o selenosulfeto (Enz-SeSG, **52**). Finalmente, esse é atacado por um segundo equivalente de GSH regenerando a forma ativa da enzima e produzindo simultaneamente a glutationa oxidada (GSSG), Esquema 8.^{60a-b}



Esquema 8

Essa enzima possui algumas desvantagens que limitam seu uso terapêutico, tais como: a instabilidade e o alto peso molecular,^{61a-b} portanto muitos estudos têm proposto a síntese de novos compostos que possam mimetizar a atividade da enzima GPx, não apenas para elucidar o seu mecanismo catalítico como também para potencializar sua aplicação farmacológica.

Dessa forma, a concepção e síntese de moléculas biologicamente relevantes contendo selênio constituem uma importante e promissora área de pesquisa tanto para empresas farmacêuticas como para laboratórios acadêmicos. Em virtude disso, o nosso grupo de pesquisa tem se dedicado intensivamente na síntese de novas moléculas orgânicas

contendo selênio, bem como no estudo do potencial biológico das mesmas.^{62a-c}

Existe um grande número de moléculas contendo selênio capazes de mimetizar a atividade da enzima glutatona peroxidase *in vitro*. Dentre elas, uma das mais promissoras é o ebselen (2-fenil-1,2-benzoisoselenazol-3-(2*H*)-one) **11** (Figura 10).^{63a-b} Esse heterociclo foi o primeiro mimético sintético da GPx que, além de apresentar baixa toxicidade, possui atividade antiinflamatória, antioxidante, antiaterosclerótica e propriedades citoprotetoras.⁶⁴ A partir disso, uma série de compostos análogos do ebselen (**53** - **56**) foram sintetizados com o intuito de mimetizar a enzima GPx; todos apresentando ligação entre o átomo de selênio e o átomo de nitrogênio.^{65a-d} Tal característica era, até então, considerada fundamental para apresentar bons resultados na mimese da enzima GPx.

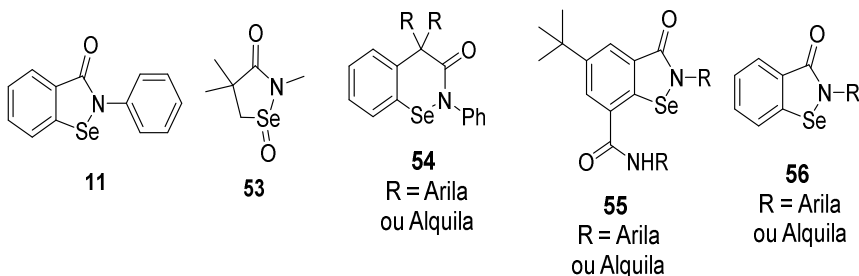


Figura 10. Ebselen e análogos com atividade mimética da GPx.

O emprego de disselenetos como catalisadores miméticos da enzima glutatona peroxidase também foi realizado com sucesso. A Figura 13 mostra alguns desses exemplos bem sucedidos.^{66a-c} A idéia de que apenas compostos com ligação Se - N poderiam atuar como miméticos da GPx foi descartada quando observou-se que o disseleneto de difenila **57** também exibe essa propriedade mimética (aproximadamente duas vezes a atividade catalítica do ebselen).⁶⁷ Porém, como em outras reações de oxidação promovidas por disselenetos, o caráter do substituinte influencia na atividade do composto. Seguindo essa ressalva, os disselenetos contendo grupamentos hidroxila, amidas ou aminas, apresentam um aumento significativo em sua atividade mimética. Sendo assim essa interação é de notória importância na atividade antioxidante desses compostos. Como exemplo, pode-se citar o disseleneto **58** que apresenta-se cinco

vezes mais ativo que o disseleneto de difenila. Cabe salientar que o disseleneto de difenila **57**, por apresentar características antioxidantes importantes, vem sendo utilizado, assim como o ebselen, como droga padrão quando realizados testes miméticos da enzima GPx para outros compostos.⁶⁸

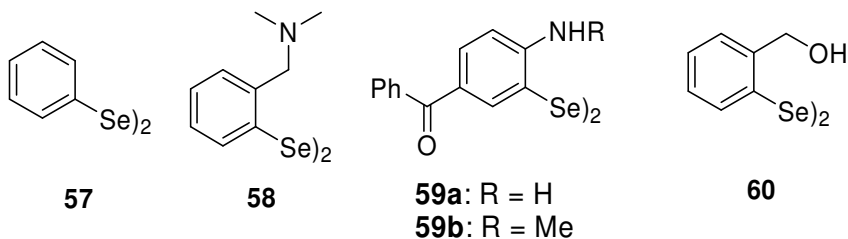
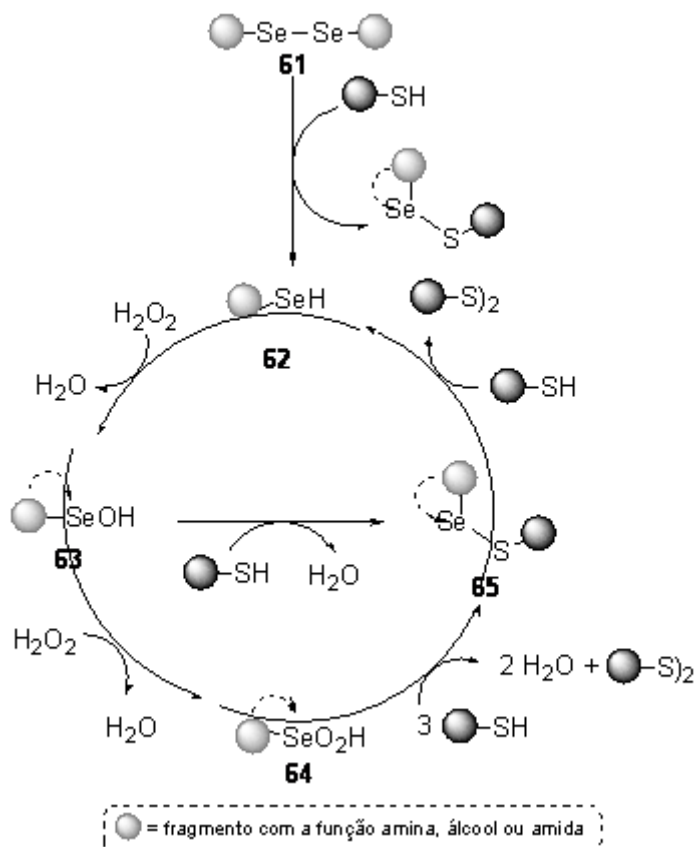


Figura 11. Disselenetos com atividade mimética da GPx.

Mugesh e colaboradores⁶⁹ propuseram o ciclo catalítico através do qual estes compostos exercem sua atividade como miméticos da GPx. Nesse ciclo catalítico, o selenol **62**, produzido a partir da reação do disseleneto **61** com tiol, reage com H_2O_2 para produzir o ácido selenênico **63**, o qual, em excesso de peróxido, é oxidado ao ácido selenínico **64**. Esse composto é reduzido por três equivalentes de tiois e forma o sulfeto de selenenila **65**. Alternativamente, **65** pode ser produzido a partir do ácido selenênico **63**, pela reação com excesso de tiol. A última etapa, na sequência, é a reação do sulfeto de selenenila **65** com o tiol para gerar o dissulfeto e restituir o selenol **62** ao ciclo catalítico.⁷⁰



Esquema 9

Seguindo essa abordagem, Braga *et. al.* sintetizaram uma série de disselenetos derivados de *L*-aminoácidos que apresentaram excelente atividade mimética da enzima glutathione peroxidase. Além disso, os autores observaram que a atividade dos disselenetos sintetizados é influenciada pela distância entre o selênio e o grupamento funcional. No caso dos disselenetos derivados de aminoésteres **66a-c** (Figura 14) quanto mais longa a cadeia, melhor o desempenho do catalisador.⁷¹

Semelhantes a estes exemplos, porém com conformação mais restrita, Singh e colaboradores sintetizaram uma série de disselenetos derivados do ácido antranílico, formando ligação amida com diferentes

L-aminoácidos **67a-c** (Figura 12). Estes compostos também apresentaram pronunciada atividade do tipo tiol-peroxidase.⁷²

Recentemente, Braga et al descreveram a aplicação de disselenetos derivados da efedrina **68** como miméticos da enzima glutationa peroxidase. Além de catalisadores quirais, esses compostos mostraram eficiência destacável no que diz respeito à atividade mimética da GPx.⁷³

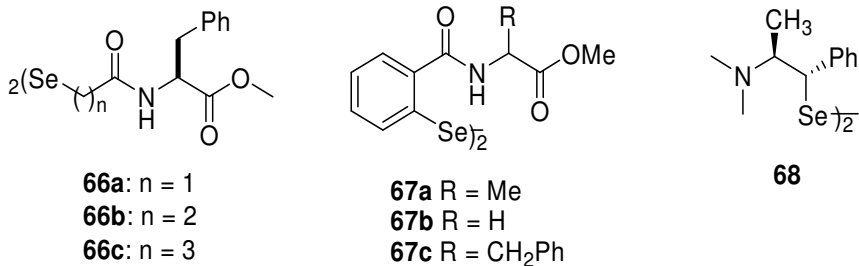


Figura 12. Disselenetos contendo aminas e amidas com atividade mimética à enzima GPx.

Devido ao fato do selenol (R-SeH) ser a espécie que realmente atua no ciclo catalítico, outras estruturas com grupamentos funcionais de selênio capazes de gerar o selenol vêm sendo empregadas com sucesso como miméticos da GPx. Soares et. al.⁷⁴ demonstraram pela primeira vez a ação de um selenoester como mimético de GPx. O composto **69** (Figura 15) derivado da efedrina apresentou ação igual ao padrão disseleneto de difenila. Os autores justificam sua ação pela labilidade do grupamento acila e formação *in situ* do selenol ou selenolato.

Bhattacharya e colaboradores vêm demonstrando a ação antioxidante de diversos selenocianatos em modelos animais de estresse oxidativo.^{75a-b} Os selenocianatos derivados do anidrido 1,8-naftálico **70** (Figura 13) apresentam grande atividade na inibição da peroxidação lipídica, avaliada através do TBARS, pois aumentam os níveis de enzimas antioxidantes naturais do organismo como superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT).

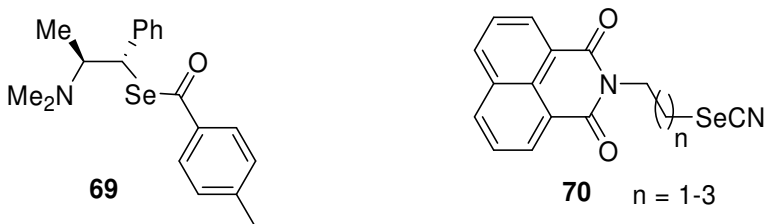


Figura 13. Selenoesteres e selenocianatos antioxidantes

Calcogenouréias imidazólicas como os compostos da estrutura 71 têm sido descritas como antioxidantes no combate ao peroxinitrito, o qual é uma espécie reativa de nitrogênio, e a respectiva nitração de resíduos de tirosina que ocorre pela ação deste sobre proteínas.^{76a-b} Esses compostos vêm sendo amplamente investigados como possíveis fármacos para o tratamento do hipertireoidismo.^{77a-b} Os disselenetos derivados dessas selenouréias 72 também apresentaram baixa atividade como miméticos da GPx.⁷⁸

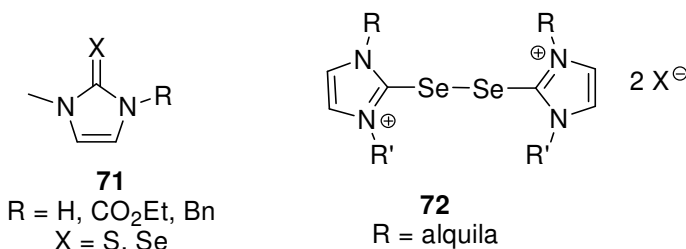


Figura 14. Calcogenouréias imidazólicas antioxidantes

2.7 Compostos orgânicos de selênio no tratamento da doença de Alzheimer.

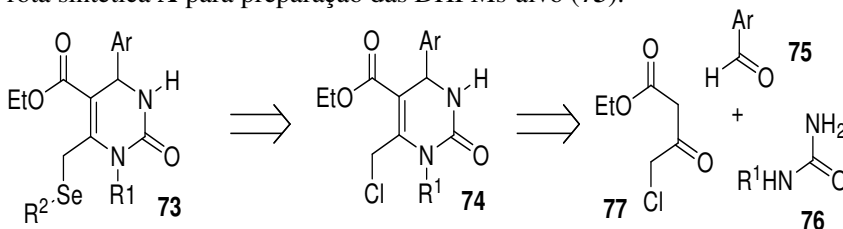
É conhecido que o selênio atua de diferentes maneiras na progressão da doença de Alzheimer.⁷⁹ Em modelos animais de doença de Alzheimer, Se demonstrou prevenir o dano oxidativo e modular o sistema colinérgico.⁸⁰ Compostos organoselênio, como o disseleneto de difenila (Ph₂Se₂) podem aumentar a performance cognitiva de roedores sem induzir neurotoxicidade,⁸¹ enquanto seu análogo *p*-MeOPh₂Se₂ aumenta a memória de camundongos, protege contra neurotoxicidade induzida por placas senis e inibe a atividade da enzima

acetilcolinesterase no modelo de demência esporádica do tipo Alzheimer.⁸² Além disso, compostos organoselênio apresentam a habilidade de mimetizar a enzima glutathione peroxidase (GPx),⁸³ a qual é apresenta um importante papel no combate ao estresse oxidativo no cérebro.⁸⁴

3. Planejamento sintético

3.1 Síntese de DHPMs funcionalizadas com Selênio

De acordo com os objetivos desse trabalho, foi realizado o planejamento sintético para obtenção de uma série de DHPMs funcionalizadas com selênio. Para tanto, duas rotas sintéticas flexíveis, simples e lineares foram planejadas. O Esquema 10 apresenta a rota sintética **A** para preparação das DHPMs-alvo (**73**).

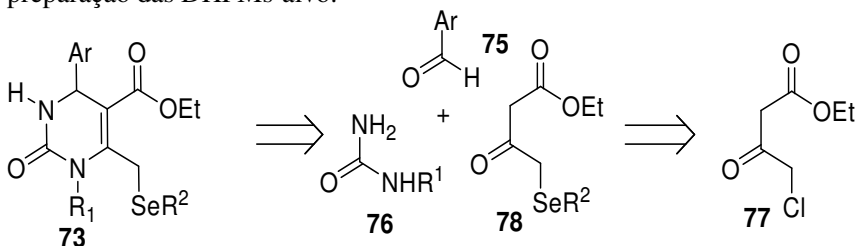


Rota sintética A

Esquema 10

Nessa proposta retrosintética, os compostos-alvo (**73**) poderiam ser obtidos a partir da reação entre as 6-Cl-DHPMs (**74**) e das espécies nucleofílicas de selênio apropriadas. As 6-Cl-DHPMs (**74**), por sua vez, poderiam ser obtidas a partir dos aldeídos correspondentes (**75**), uréias (**76**) e do 4-cloro-acetoacetato de etila (**77**), em apenas uma etapa, através da reação tricomponente de Biginelli.

O Esquema 11 abaixo, apresenta a rota sintética **B** para preparação das DHPMs-alvo.



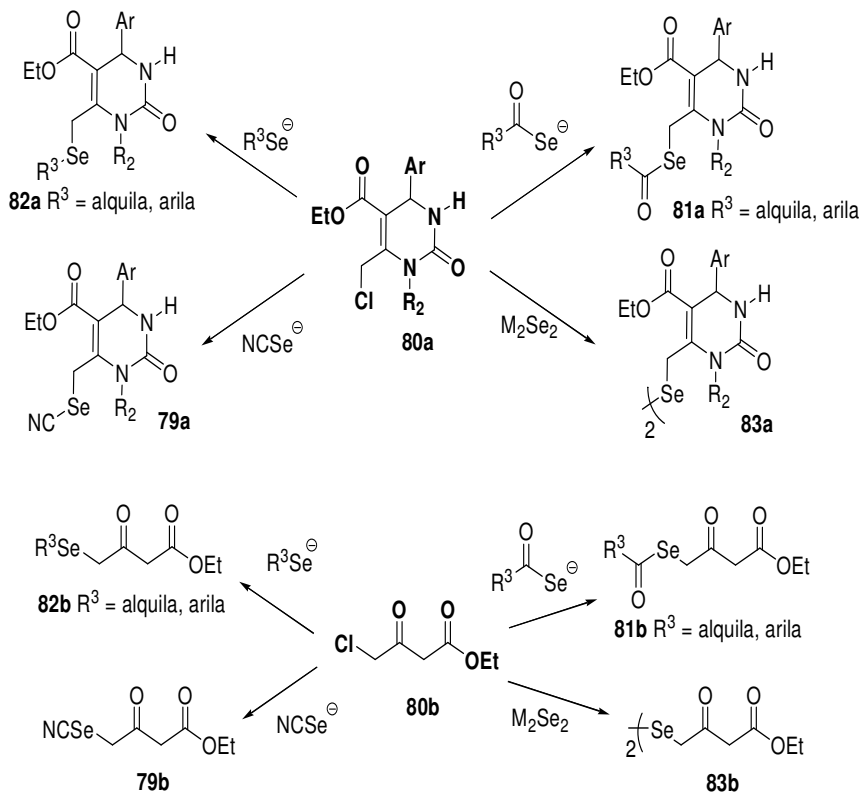
Rota sintética B

Esquema 11

Nessa rota sintética, os compostos-alvo (**73**) poderiam ser obtidos diretamente através da reação tricomponente de Biginelli entre os aldeídos correspondentes (**75**), uréias (**76**) e dos acetoacetatos funcionalizados com selênio **78**. Os acetoacetatos **78**, por sua vez, poderiam ser obtidos a partir do 4-cloro-acetoacetato de etila (**77**) e de espécies nucleofílicas de Selênio apropriadas.

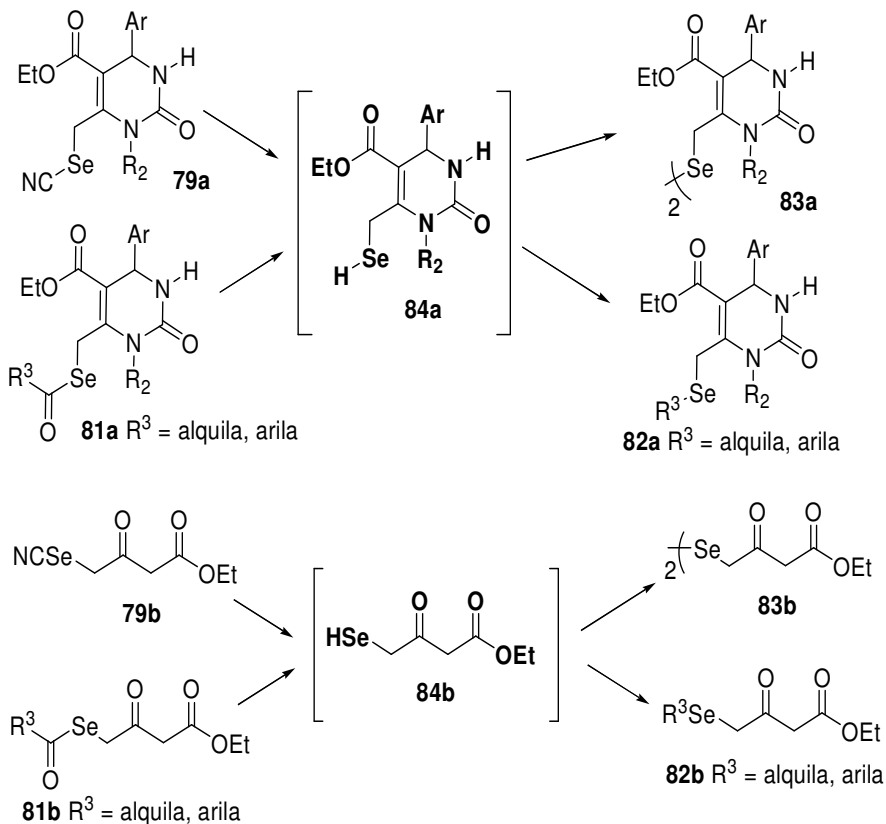
Dessas rotas sintéticas planejadas, a rota sintética **A** apresenta a vantagem da preparação dos materiais de partida **74** já ser descrita na literatura,^{85a-b} os quais servirão como estrutura plataforma para inserção do átomo de Selênio. Essas reações são descritas como sendo de fácil execução, com bons rendimentos, passíveis de escalonamento, além de tolerarem grande diversidade estrutural nos materiais de partida. A rota sintética **B** apresenta somente transformações inéditas, uma vez que não se encontram na literatura referências relacionadas à funcionalização do acetoacetato com selênio na posição 4. Sua síntese é importante, pois esses acetoacetatos funcionalizados com selênio (**78**), poderiam servir como blocos de construção para uma vasta gama de novos compostos funcionalizados com selênio, como as DHPMs (**73**) propostas nesse trabalho, derivados de pirimidinas e cumarinas, entre outras.

Para a síntese dos compostos funcionalizados com selênio, diferentes espécies nucleofílicas de selênio deverão ser utilizadas (Esquema 12). Para a síntese dos selenocianatos **79**, pode-se realizar a funcionalização dos eletrófilos **80** com selenocianato de potássio. Para obter os selenoésteres (**81**), pode-se realizar a funcionalização com selenocarboxilatos. Os selenetos (**82**) podem ser obtidos através da reação dos cloretos **80** com selenolatos de organofila e os diselenetos (**83**) seriam advindos da reação dos eletrófilos **80** com diselenetos metálicos.



Esquema 12

Os disselenetos (**83**) também poderiam ser obtidos a partir dos selenocianatos correspondentes (**79**) ou selenoésteres (**81**). Uma vez que estes grupamentos podem ser utilizados como grupos protetores do grupamento selenol (**84**), a oxidação deste geraria os respectivos disselenetos **83** (Esquema 13). Este selenol (**84**) gerado *in situ* também poderia ser aplicado na síntese de selenetos (**82**), tanto de alquila quanto de arila.



Esquema 13

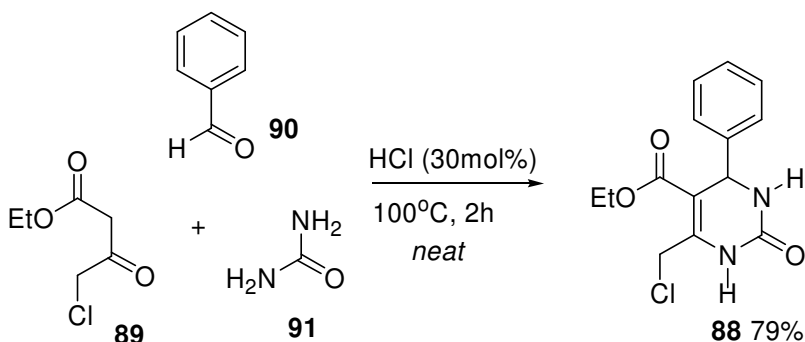
Após otimização da rota sintética a ser utilizada para obtenção das calcogeno-DHPMs (**73**), esta será aplicada para produção de uma série desses produtos. Os produtos assim obtidos serão, por sua vez, investigados como possíveis miméticos da enzima glutationa peroxidase (GPx) através do método de Tomoda et. al., assim como serem investigados como antioxidantes e inibidores da enzima acetilcolinesterase.

4. Resultados e discussão

4.1 Síntese dos materiais de partida

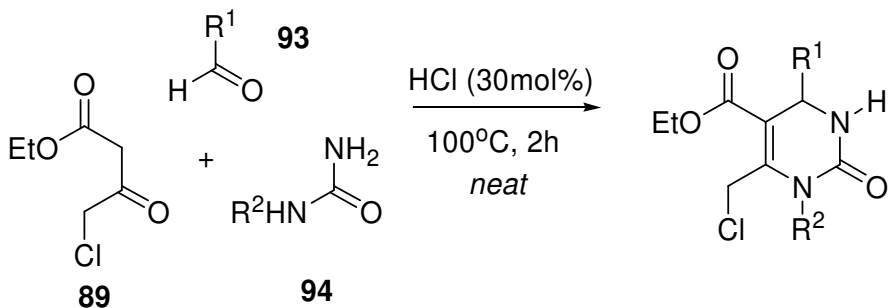
4.1.1 Síntese das 6-cloro-diidropirimidinonas

As condições reacionais para a síntese das 6-Cl-diidropirimidinonas (**88** 6-Cl-DHPM), que foram utilizados como material de partida para a síntese das calcogeno-diidropirimidinonas através da rota sintética **A** foram inicialmente estabelecidas. Para isso, foi investigada a reação entre o 4-cloro-acetoacetato de etila (**89**), benzaldeído (**90**) e uréia (**91**- Esquema 15).



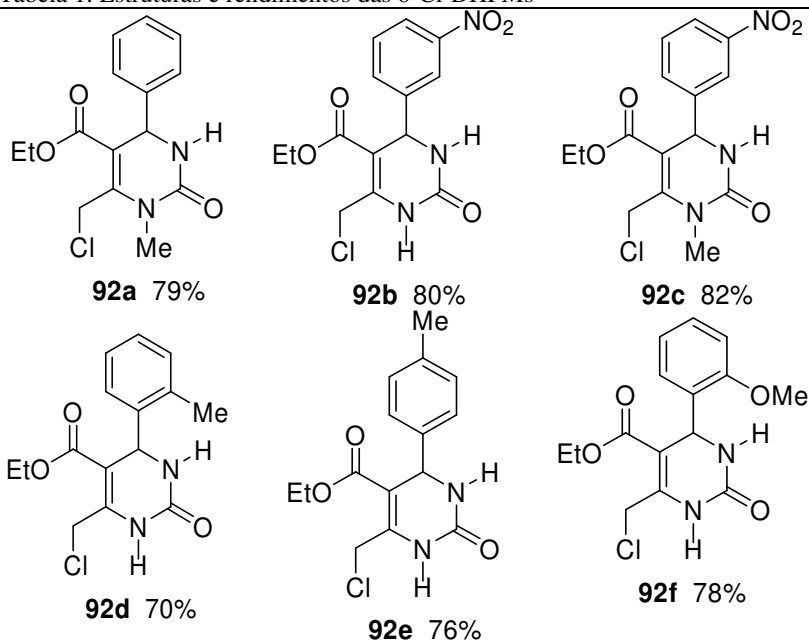
Esquema 15

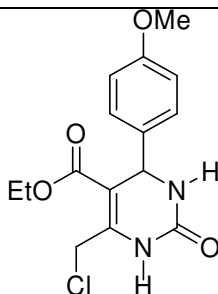
A reação apresentou bom rendimento e de fácil purificação através de cristalização e recristalização. Além disso, a reação foi escalonável até 50mmols, apresentando viabilidade para produção dos materiais de partida. Após, a mesma metodologia foi aplicada para a síntese de uma série de 6-Cl-DHPMs **92a-g** (Esquema 16, Tabela 1), aproveitando-se do caráter modular da reação de Biginelli para gerar uma grande diversidade estrutural. Para tanto foram reagidos aldeídos aromáticos (**93**), 4-cloro-acetoacetato de etila (**89**) e diferentes uréias (**94**) na presença de catálise ácida.



Esquema 16

Tabela 1. Estruturas e rendimentos das 6-Cl-DHPMs





92g 99%

Conforme pode ser analisado na Tabela 1, diferentes 6-Cl-DHPMs foram sintetizadas em bons rendimentos, possibilitando a obtenção de variedade estrutural, tanto na posição N1 quanto na posição 4 do heterociclo. A variação estrutural na porção aromática do heterociclo foi realizada de maneira a obter diferentes grupos funcionais, doadores e retiradores de densidade eletrônica, nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel aromático. Desta maneira foram preparados os materiais de partida para a aplicação da rota sintética **A**.

Os compostos foram identificados através de Espectroscopia de RMN de hidrogênio e carbono. Abaixo é apresentado o espectro de RMN de hidrogênio do composto **92a** (Figura 15).

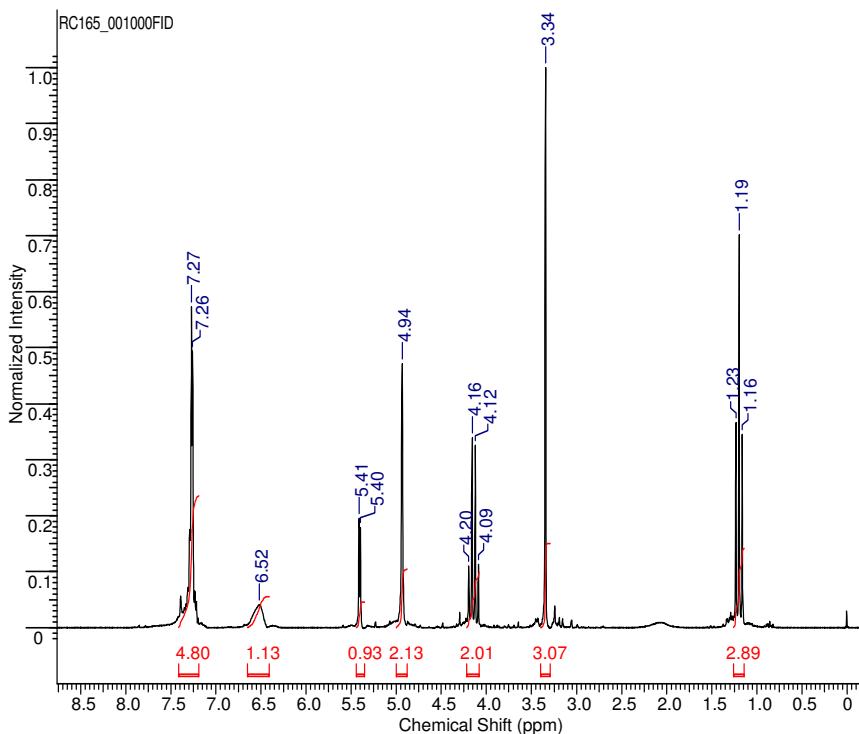


Figura 15. Espectro de RMN de hidrogênio do composto 92a.

Conforme pode ser analisado no espectro de RMN de hidrogênio do composto **92a**, temos um tripleto e um quarteto, integrando para três e dois hidrogênios, em 1,19 ppm e 4,14 ppm, respectivamente, referentes ao grupamento OEt da porção éster da molécula. Em 3,34 ppm apresenta-se um singlete integrando para três hidrogênios correspondente ao grupamento N-Me. Mais desblindado, em 4,94 ppm obteve-se um outro singlete integrando para dois hidrogênios correspondente ao grupamento metileno ligado ao cloro. Em 5,40 ppm obteve-se um dubleto correspondente ao C-H benzílico do centro quiral da estrutura, que se apresenta como um dubleto com uma constante de acoplamento pequena devido ao acoplamento com o N-H da molécula. Em 6,52 ppm obteve-se um singlete largo integrando para um hidrogênio correspondente ao N-H. E na região de 7,26 ppm temos um multipletto correspondente aos cinco hidrogênios aromáticos pertencentes à referida molécula.

A Figura 16 abaixo mostra o espectro de RMN de carbono do composto **92a**.

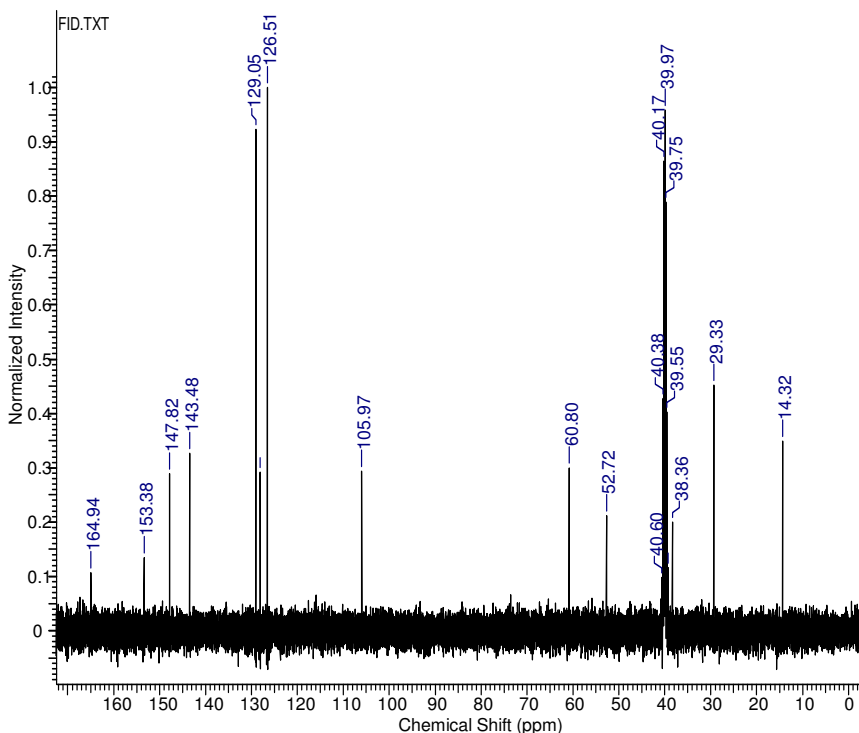


Figura 16. Espectro de RMN de carbono do composto **92a**.

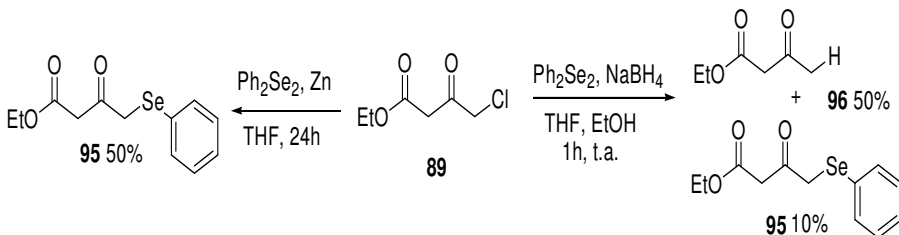
Conforme pode ser observado no espectro de RMN de carbono do composto **92a**, dois sinais estão presentes em campo mais alto em 14,32 ppm e 29,33 ppm, correspondentes aos carbonos que compõem as metilas do composto, com aquela que compõe a etila do grupamento ester mais blindada que a metila ligada ao átomo de nitrogênio. Após temos as os sinais dos carbonos das duas unidades metilênicas e do centro quiral do composto em 38,36 ppm, 52,72 ppm e 60,80 ppm, com o carbono ligado diretamente ao oxigênio do éster mais desblindado que aquele ligado ao átomo de cloro. Em 105,97 ppm temos o sinal do carbono quaternário da dupla ligação ligado ao grupamento éster e vizinho do centro quiral. Entre 126,51 ppm e 129,05 ppm temos os sinais correspondentes a cinco carbonos da fenila, com o sexto carbono

aparecendo mais desblindado. Os três sinais em campo mais baixo no espectro correspondem a três carbonos quaternários da estrutura, com o mais blindado sendo o outro carbono da dupla ligação, e os carbonos do grupamento uréia e do grupamento éster.

4.1.2 Síntese de seleno-acetoacetatos

Para a síntese de calcogeno-DHPMs através da rota sintética **B**, foram preparados os respectivos seleno-acetoacetatos para serem usados como materiais de partida.

Primeiramente investigou-se a síntese de selenetos derivados do acetoacetato de etila (**95**). Foi realizada a reação entre a espécie nucleofílica de selênio a partir da redução do disseleneto de difenila na presença de Zn elementar ou borohidreto de sódio, e o 4-cloro-acetoacetato de etila (**89** – Esquema 17).



Esquema 17

Quando foi utilizado o zinco para gerar a espécie nucleofílica de selênio, a reação procedeu com 50% de rendimento, apresentando um processo de purificação difícil. Quando a espécie nucleofílica foi gerada com NaBH_4 em meio prótico, o produto foi obtido com apenas 10% de rendimento e foi observada a redução da molécula **89**, levando à formação do acetoacetato de etila (**96**) como subproduto.

O seleneto derivado do acetoacetato de etila (**95**) foi identificado através de espectroscopia de RMN de hidrogênio e através da presença do pico do íon molecular m/z 286,9 no espectro de massas. O espectro de RMN de hidrogênio é mostrado abaixo (Figura 17).

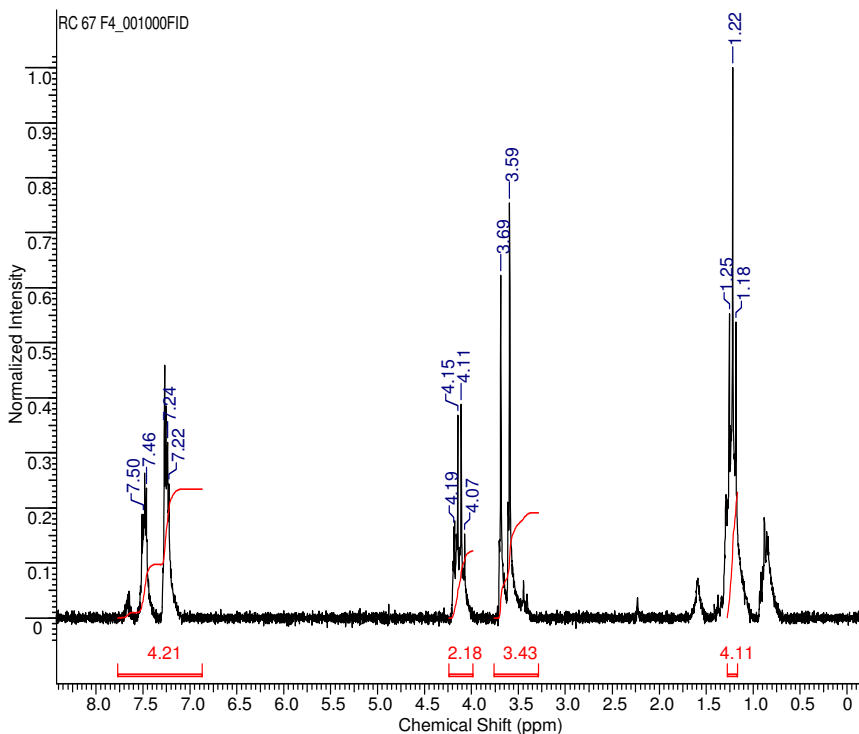
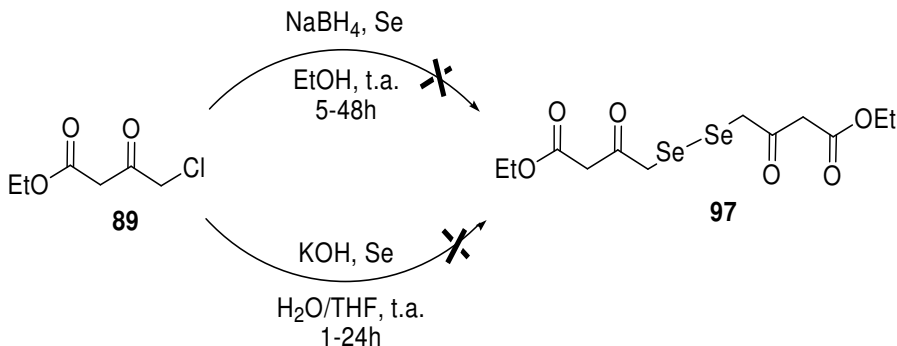


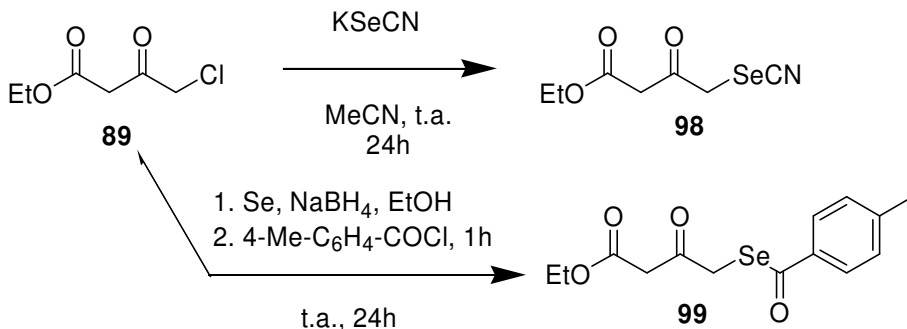
Figura 17. Espectro de RMN de hidrogênio do composto **95**.

Conforme pode ser analisado no espectro de RMN de hidrogênio do composto **95**, temos a presença de um tripleto e de um quarteto, integrando para três e dois hidrogênios, em 1,22 ppm e 4,13 ppm, respectivamente, correspondentes à etila ligada ao grupamento éster. Em 3,59 ppm e 3,69 ppm temos dois singletos, cada um integrando para dois hidrogênios, correspondentes às duas unidades metilênicas do acetoacetato, uma entre as duas carbonilas e a outra entre a carbonila e o átomo de selênio. Na região entre 7,22-7,50 ppm temos os cinco hidrogênios aromáticos ligados à porção fenila ligada ao átomo de selênio.

Ainda, foi investigada a formação do disseleneto derivado do acetoacetato (**97** Esquema 18) através da reação entre disselenetos metálicos gerados *in situ* e 4-Cl-acetoacetato de etila (**89**). Essa reação não levou à formação do produto esperado.

**Esquema 18**

Em seguida, foram investigadas as reações de formação do selenoester derivado do acetoacetato (**98**) e do selenocianato derivado do acetoacetato (**99**), através da reação do selenocarboxilato ou do selenocianato de potássio com o 4-Cloro-acetoacetato de etila (**89**—Esquema 19). Ao contrário de nossas expectativas nenhum destes calcogeno-acetoacetatos foi obtido com sucesso.

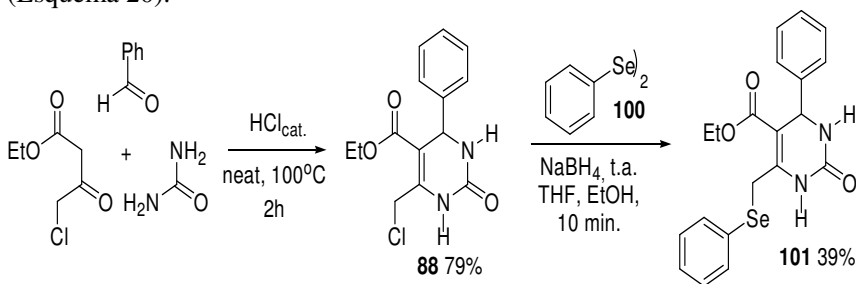
**Esquema 19**

Dessa maneira, o seleneto derivado do acetoacetato (**95**) foi produzido com dificuldades, tornando assim a primeira etapa da rota sintética **B** trabalhosa e com baixos rendimentos. Outro ponto importante de se considerar é que, pela impossibilidade de gerar acetoacetatos com grupamentos funcionais de selênio que não o seleneto, a produção de diversidade estrutural adequada das 6-calcogeno-DHPMs através da rota sintética **B** ficou comprometida.

4.2 Síntese de DHPMs funcionalizadas com selênio

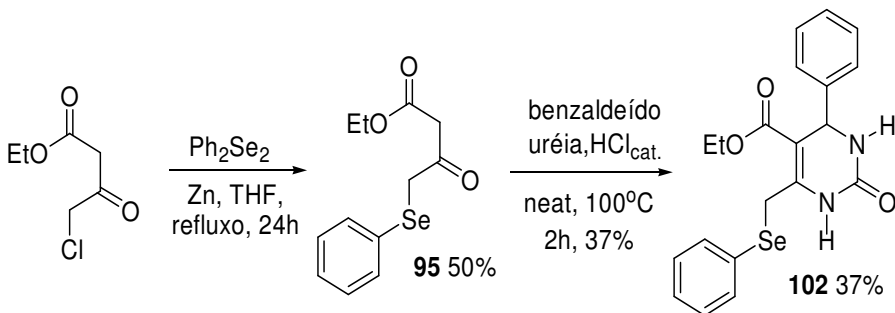
4.2.1 Síntese de selenetos derivados de DHPMs

A síntese dos selenetos derivados de diidropirimidinonas foi realizada através de duas rotas sintéticas distintas. Para isso, duas rotas sintéticas foram comparadas. Inicialmente, através da rota sintética **A**, as 6-Cl-DHPMs preparadas previamente foram reagidas com espécies nucleofílicas de selênio geradas a partir de diselenetos. Foi realizada então a redução do disseleneto de difenila (**100**) para a preparação *in situ* do (PhSe⁻) através da utilização de boro-hidreto de sódio em meio prótico, o qual reagiu com a 6-Cl-DHPM **88** através de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2). Dessa maneira, o seleneto derivado de DHPM **101** foi obtido com 39% de rendimento. O rendimento global através das duas etapas da rota sintética **A** foi de 31% (Esquema 20).



Esquema 20

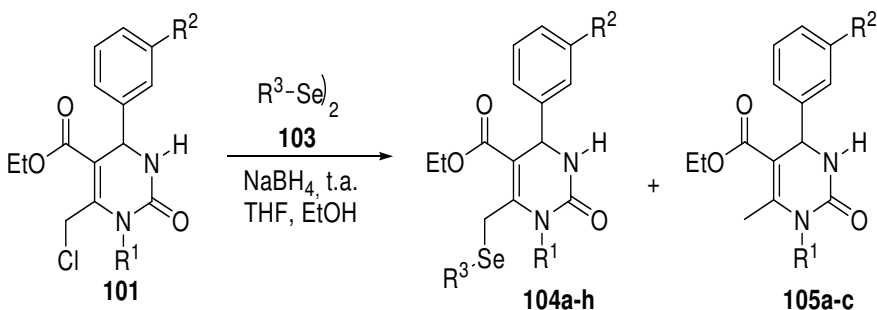
Através da rota sintética **B**, os mesmos compostos podem ser preparados através da reação tricomponente de Biginelli, utilizando como componente dicarbonílico o seleneto derivado do acetoacetato de etila **95** preparado anteriormente. Para tanto, esse reagiu com uréia (**91**) e benzaldeído (**90**), na presença de HCl (30mol%) como catalisador ácido, a 100°C durante duas horas em um meio livre de solvente (*neat*), gerando o seleneto derivado de DHPM **102** com 37% de rendimento. O rendimento global através das duas etapas sintéticas da rota sintética **B** foi de 18% (Esquema 21).



Esquema 21

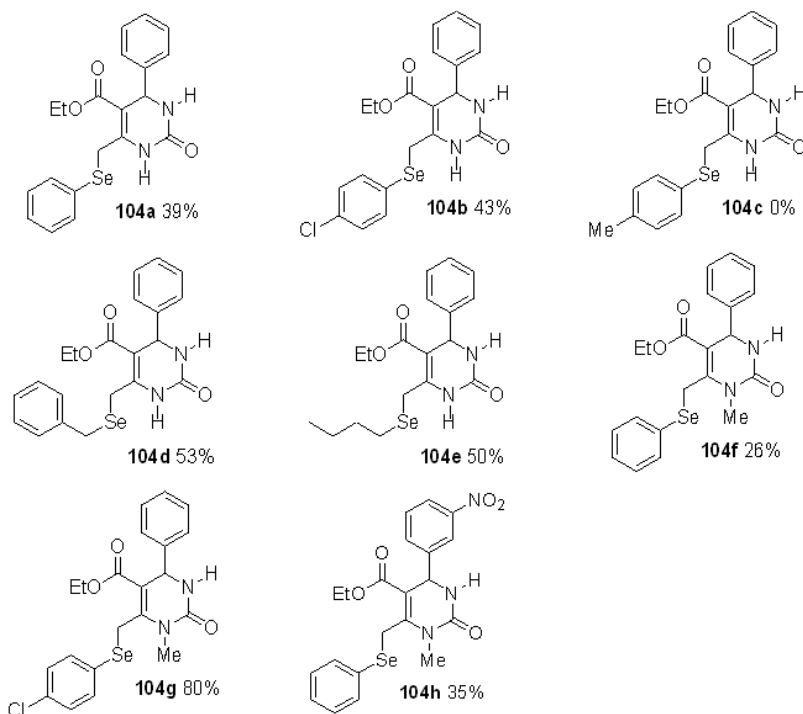
Percebe-se que o rendimento global da rota sintética **A** é mais elevado que o da rota sintética **B**. Esse fato, juntamente à facilidade de preparação dos materiais de partida faz com que a escolha entre ambas as rotas sintéticas seja favorável à aplicação da rota sintética **A** para gerar maior diversidade estrutural dos produtos desejados. A rota sintética **B** ainda assim não pode ser descartada pois, apresenta tolerabilidade à alguns grupamentos funcionais não suportados pela rota sintética **A**, como a possibilidade de aplicação de tiouréias na reação de Biginelli.

Assim, a reação de substituição nucleofílica de espécies nucleofílicas derivadas de diselenetos de diorganoila (**103**) e as 6-Cl-DHPMs foram investigadas para gerar boa diversidade estrutural dos produtos desejados (Esquema 22, Tabela 2).



Esquema 22

Tabela 2. Estruturas e rendimentos dos selenetos derivados de DHPMs



Os selenetos derivados de DHPMs **104a-h** puderam ser obtidos através da reação das DHPMs **101**, tanto com diselenetos arílicos, quanto com diselenetos alquílicos em rendimentos de moderados a bons 26-80%, com exceção do seleneto **104c**, o qual não foi obtido nas condições reacionais. Apesar desses rendimentos moderados, a reação mostrou-se tolerante à variação tanto do eletrófilo quanto do nucleófilo, possibilitando a obtenção de grande diversidade estrutural.

Os compostos foram identificados através de espectroscopia de RMN de hidrogênio e carbono e espectrometria de massas. A Figura 18 abaixo mostra o espectro de RMN de hidrogênio do composto **104b**.

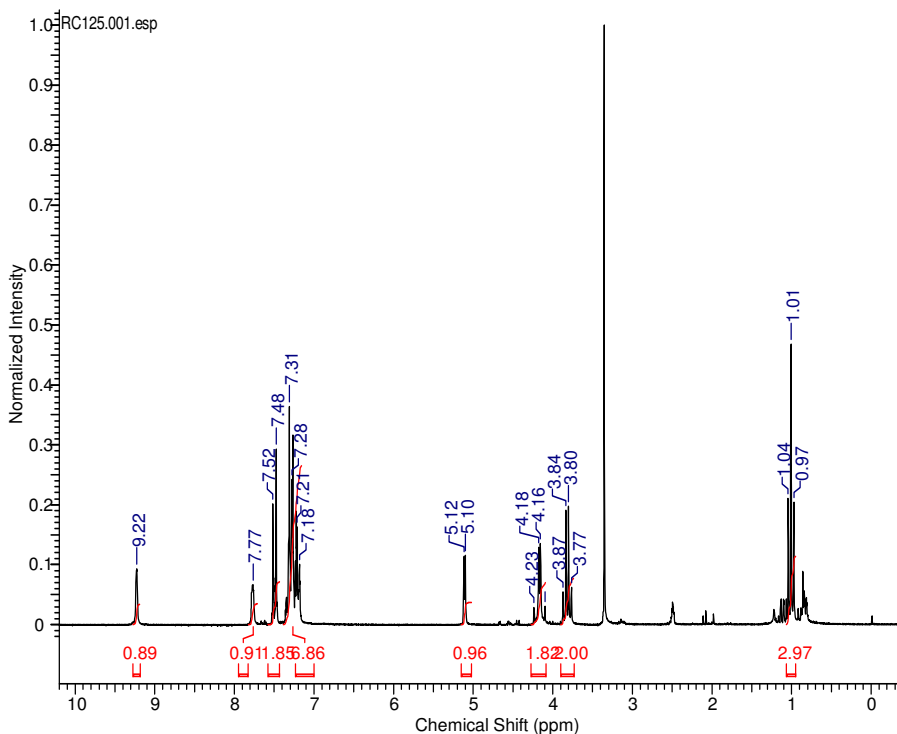


Figura 18. Espectro de RMN de hidrogênio do composto **104b**.

Conforme pode ser analisado na Figura 18, o espectro de RMN de hidrogênio do composto **104b** apresenta o triplete e o quarteto característicos da grupo etila ligada ao éster em 1,01 ppm e 3,82 ppm. Os sinais dos hidrogênios do grupamento metileno ligado ao selênio se apresentam na forma de dois dubletos, cada um integrando para um hidrogênio na região entre 4,11 – 4,23 ppm, devido ao fato de se tratarem de hidrogênios diastereotópicos por restrição conformacional. O sinal do hidrogênio do centro quiral se apresenta na forma de um dubleto integrando para um hidrogênio em 5,11 ppm. Os hidrogênios aromáticos, tanto da porção aromática ligada ao selênio quanto da porção aromática ligada à DHPM aparecem na região entre 7,18 ppm e 7,52 ppm. Os dois singletos integrando para um hidrogênio em 7,77 ppm e 9,22 ppm são correspondentes aos dois grupamentos N-H presentes na molécula.

A Figura 19 abaixo mostra o espectro de massas do composto **104b** onde é possível observar o pico do íon molecular, $[M+H]^+$ m/z 476,0 com o padrão de distribuição isotópica característico dos selenetos.

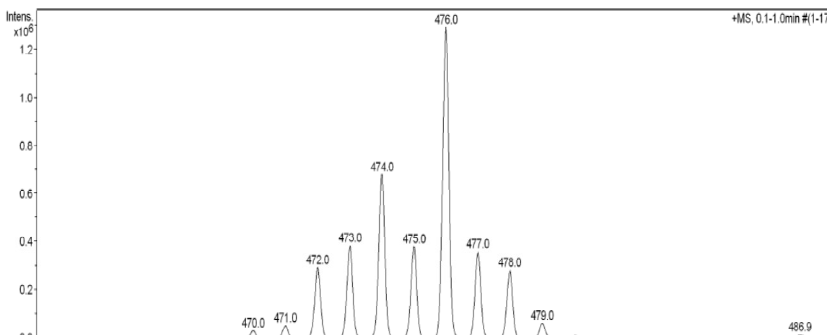
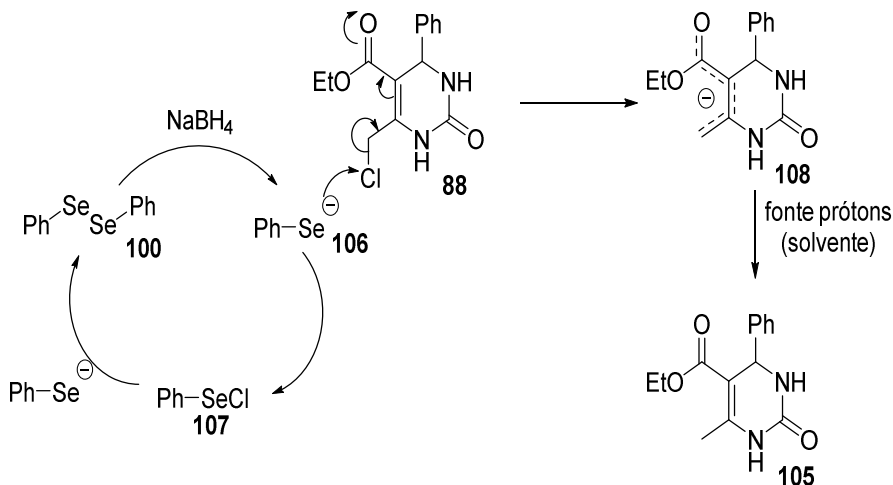


Figura 19. Espectro de massas do composto 104b.

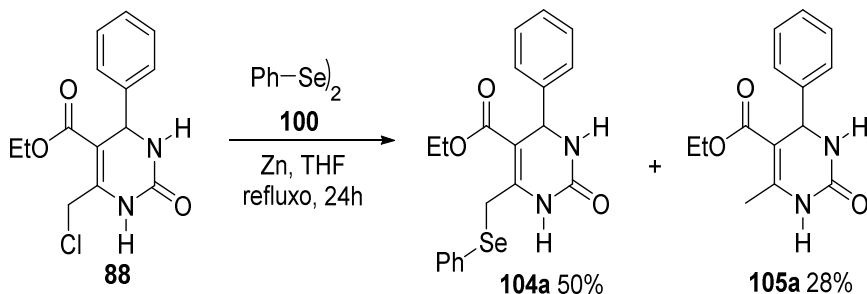
Os produtos foram acompanhados de uma reação paralela, a qual gera como produtos as DHPMs reduzidas **105**. A proporção entre o produto desejado e o reduzido é mais favorável aos produtos no caso de utilização de dicalcogenetos de alquila e mais favorável aos compostos reduzidos quando utiliza-se dicalcogenetos de arila, nas condições empregadas. Um mecanismo plausível para o que está ocorrendo nestas reações é apresentado no Esquema 23 abaixo.



Esquema 23

Primeiramente ocorre a clivagem do diseleneto (**100**) através da reação com boro-hidreto de sódio em meio etanólico, gerando a espécie nucleofílica selenolato **106**. Essa espécie pode então atacar o carbono ligado ao cloro, através de um mecanismo do tipo $\text{S}_\text{N}2$, levando ao produto desejado **104**. Por outro lado, a espécie nucleofílica de selênio também pode atacar o átomo de cloro gerando a espécie PhSe-Cl (**107**) e o carbânion bastante estabilizado **108**. A espécie eletrofílica de selênio gerada seria atacada por outro nucleófilo de selênio (**106**) no meio reacional regenerando o diseleneto (**100**), que é isolado ao final da reação. Por sua vez, o carbânion estabilizado **108** reagiria com o solvente prótico levando à produção da DHPM reduzida **105**. Essa reação paralela ocorre através de um mecanismo de desalogenação redutiva e é conhecida em reações envolvendo compostos orgânicos de selênio e telúrio.^{86a-b}

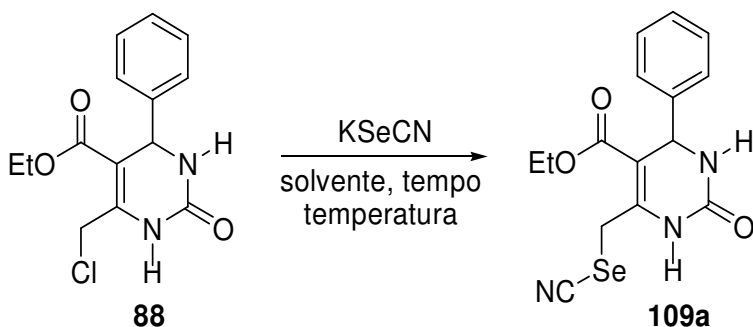
Em uma tentativa de eliminar essa reação paralela foi testada a mesma reação, porém utilizando Zn metálico para gerar a espécie nucleofílica de selênio *in situ* (Esquema 24). A reação ocorreu em 50% de rendimento com a formação do produto **104a**, observando-se uma melhora em relação à condição anterior, mas ainda assim gerando o composto reduzido (**105a**) em 28% de rendimento.



Esquema 24

4.2.2 Síntese de selenocianatos derivados de DHPMs

Foi investigada a síntese de selenocianatos derivados de DHPMs. Para tanto, reagiu-se a 6-Cl-DHPM **88** com selenocianato de potássio (Esquema 25). Primeiramente investigou-se o efeito da variação do solvente, da temperatura e da quantidade de nucleófilo, possibilitando a obtenção da calcogeno-DHPM (**109a**). É importante ressaltar que nas reações com selenocianato de potássio não se observa a reação paralela de desalogenação redutiva.



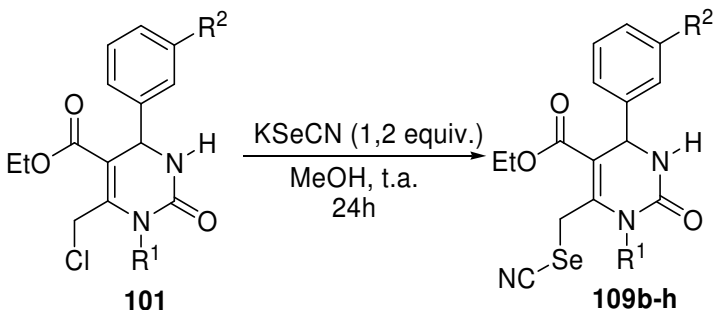
Esquema 25

Tabela 3. Otimização das condições reacionais para formação do produto 109a.

Entrada	KSeCN (equiv.)	Solvente	Temperatura	Tempo (h)	Rend. (%)
1	5,0	MeOH	t.a.	24	39
2	2,5	MeOH	t.a.	24	41
3	1,2	MeOH	t.a.	24	40
4	1,0	MeOH	t.a.	24	33
5	1,2	MeOH	refluxo	10	29
6	1,2	DMF	t.a.	24	24
7	1,2	THF	t.a.	24	13
8	1,2	MeCN	t.a.	24	17
9	1,2	CHCl ₃	t.a.	24	05

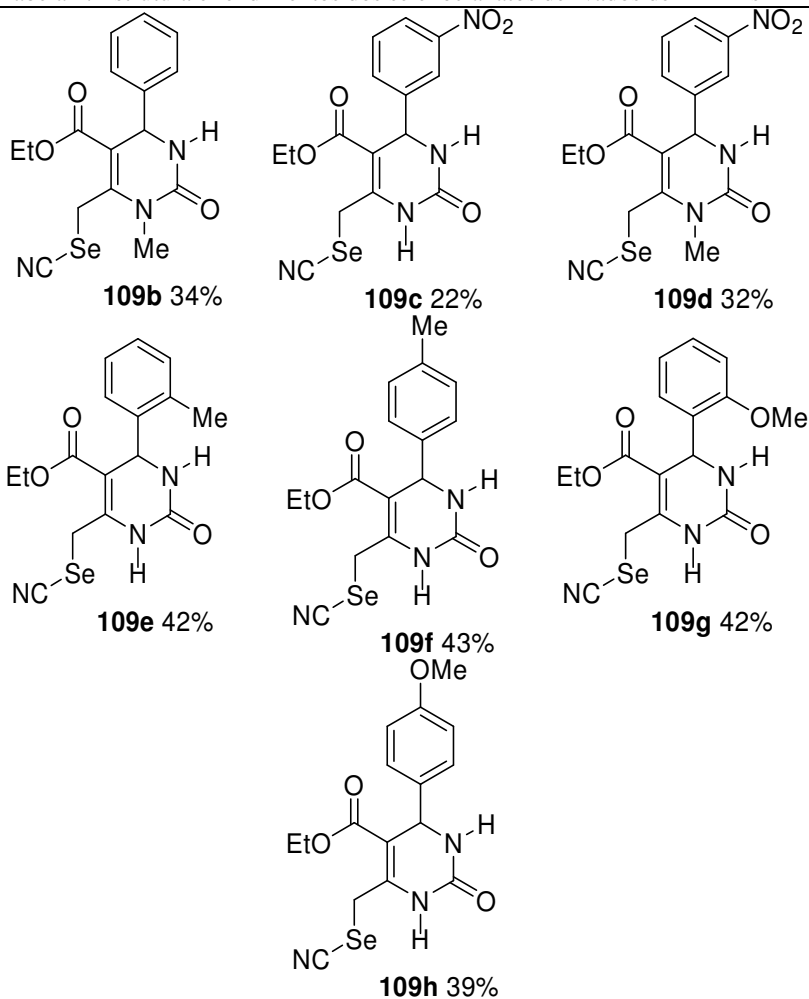
Conforme pode ser visto na Tabela 3, a utilização de grande excesso de KSeCN não resultou em melhora no rendimento da reação (Entradas 1-4). A utilização de temperatura elevada também resultou em diminuição de rendimento (Entrada 5). Dentre os solventes estudados, o melhor resultado foi obtido quando foi utilizado o metanol.

Uma vez estabelecidas as melhores condições reacionais, que foram a utilização de KSeCN em 1,2 equiv., metanol como solvente e tempo de 24h, estas foram aplicadas em outras 6-Cl-DHPM **88** com o objetivo de se ampliar o escopo da reação, onde foram sintetizados, mais sete selenocianatos derivados de DHPMs (**109b-h**) em 22-43% de rendimento (Esquema 26, Tabela 4).



Esquema 26

Tabela 4. Estrutura e rendimentos dos selenocianatos derivados de DHPMs



Os compostos foram identificados através de espectroscopia de RMN de hidrogênio e de carbono, assim como espectrometria de massas de alta resolução e através do sinal característico da nitrila no espectro de infravermelho. A Figura 20 abaixo mostra o espectro de RMN de hidrogênio do composto **109a**.

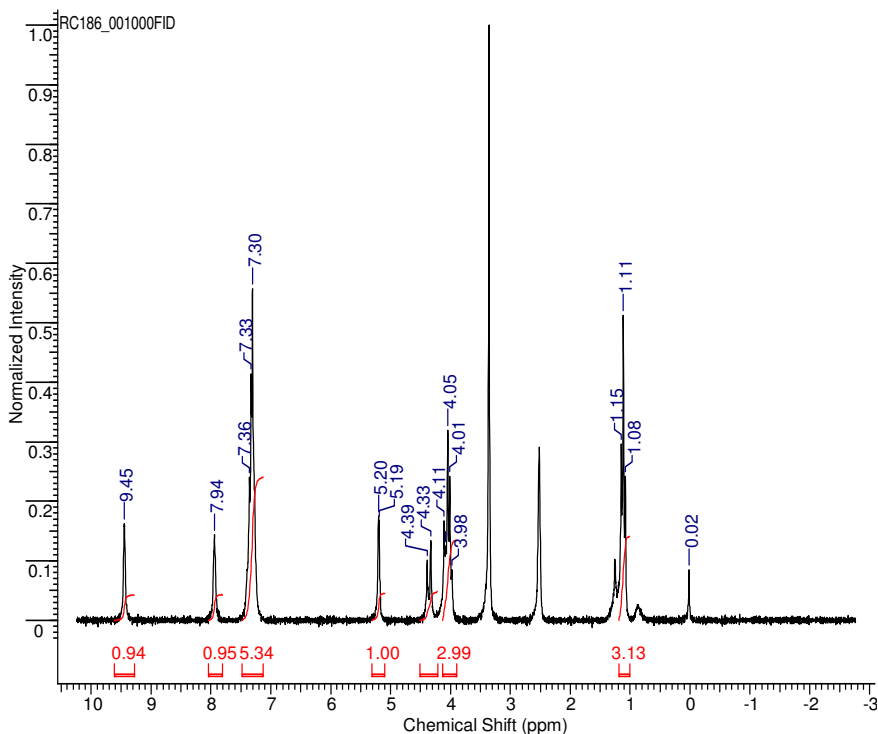


Figura 20. Espectro de RMN de hidrogênio do composto **109a**.

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **109a** apresenta todo o padrão estrutural apresentado pelas DHPMs, conforme discutido nos exemplos de espectros anteriores. Destaca-se neste espectro os sinais dos dois hidrogênios diastereotópicos do grupamento metileno ligado ao selenocianato, que aparecem na forma de dois dubletos com integral referente a um hidrogênio cada, e valores de constante de acoplamento entre 10 Hz e 15Hz.

O espectro de RMN de carbono do composto **109a** é apresentado na Figura 21.

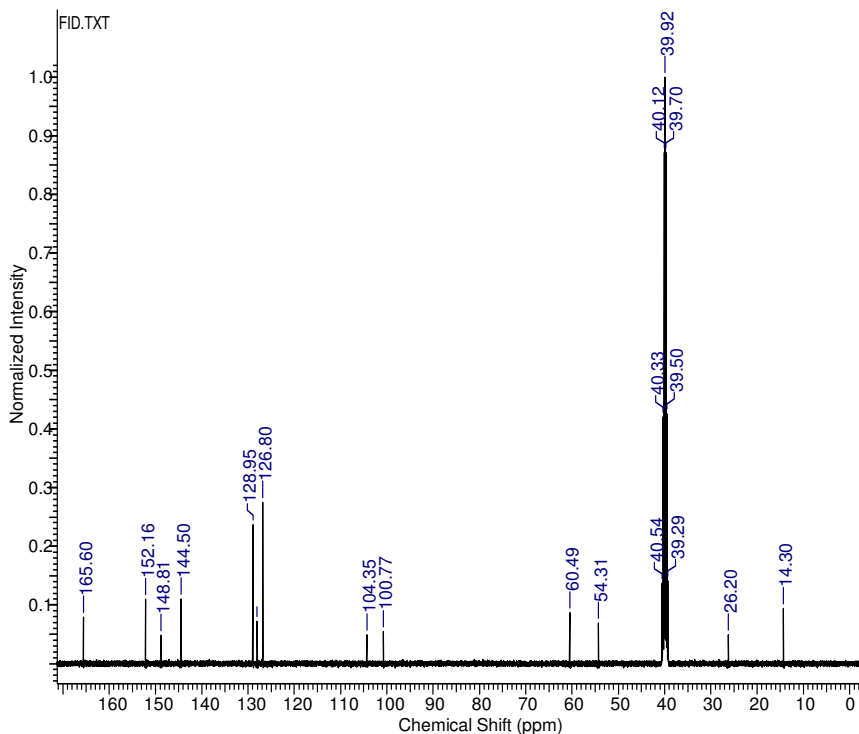


Figura 21. Espectro de RMN de carbono do composto 109a.

No espectro de RMN de carbono do composto **109a** podemos ver todos os sinais característicos dos carbonos do núcleo DHPM conforme discutido na Figura 16. Cabe destacar aqui a presença do sinal em 100,7 ppm referente ao carbono quaternário componente do grupamento nitrila ligado ao átomo de selênio.

A Figura 22 abaixo mostra o espectro de massas de alta resolução do composto **109a** com seu pico de íon molecular $[M+H]^+$ m/z 366,0354. O pico apresenta o padrão de sinais correspondentes à distribuição isotópica característica dos selenocianatos.

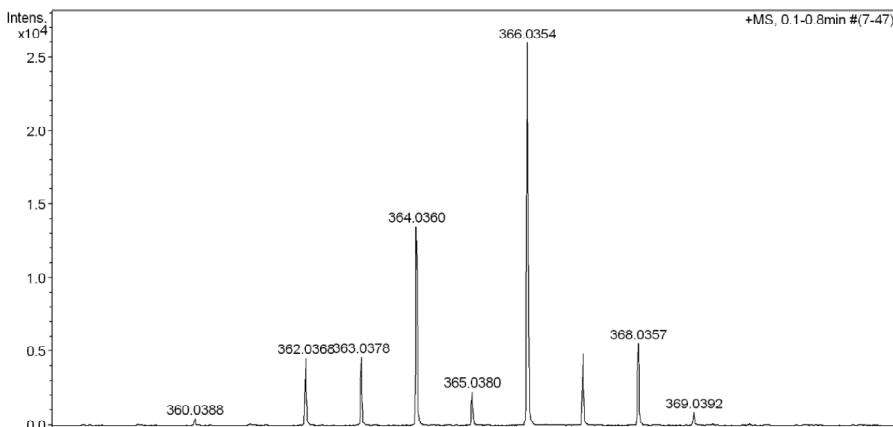
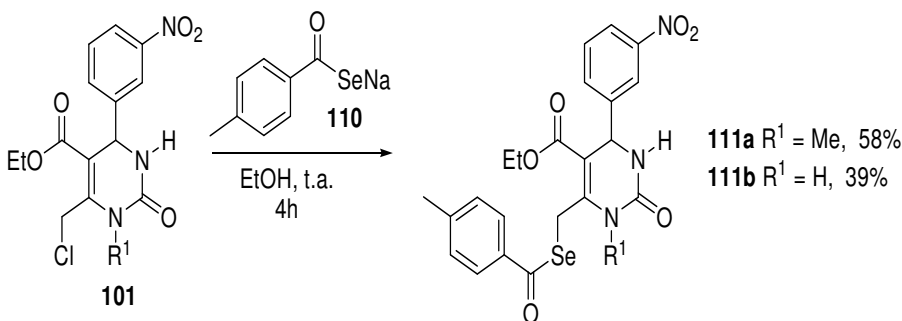


Figura 22. Espectro de massas de alta resolução do composto 109a.

4.2.3 Síntese de selenoesteres derivados de DHPMs

A síntese de selenoesteres derivados de DHPMs também foi investigada. O intuito desta estratégia consiste na possibilidade de posterior hidrólise da ligação C-Se do selenoester (desproteção) e com isso levar a preparação dos disselentos correspondentes. Para isso, as 6-Cl-DHPMs **101** reagiram com o selenocarboxilato **110**, gerado *in situ* a partir de HSeNa e do cloreto de *p*-toluila (Esquema 27). As reações foram bem sucedidas possibilitando a obtenção dos selenoesteres derivados de DHPMs **111a-b** com 39-58% de rendimento sem observar-se a reação paralela de desalogenação redutiva.



Esquema 27

Os compostos foram identificados através de espectroscopia de RMN de hidrogênio e espectrometria de massas. A Figura 23 abaixo mostra o espectro de RMN de hidrogênio do composto **111a**.

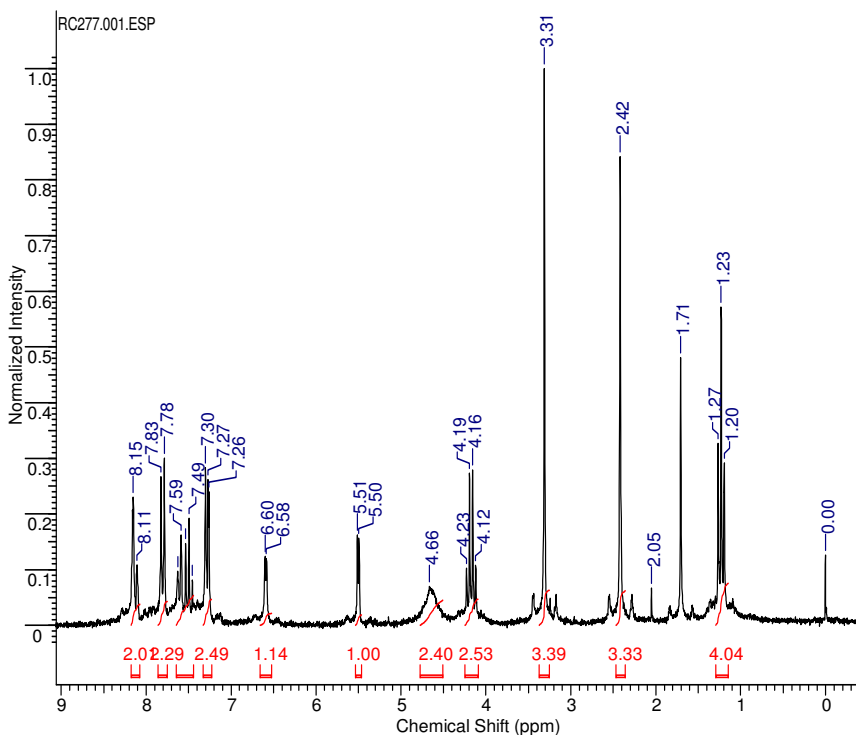


Figura 23. Espectro de RMN de hidrogênio do composto **111a**.

No espectro de RMN de hidrogênio do composto **111a** pode-se observar os sinais característicos das DHPMs funcionalizadas com selênio com destaque para o grupamento metil da porção aromática do selenoéster, o qual aparece na forma de um singlete que integra para três hidrogênios em 2,42 ppm. Os hidrogênios do grupamento metileno ligado ao selênio que aparecem como um singlete largo em 4,66 ppm, e os hidrogênios aromáticos entre 7,26 ppm e 8,15 ppm correspondentes tanto aos hidrogênios do anel aromático ligado ao selenoéster quanto aos hidrogênios do anel aromático ligado à DHPM.

A Figura 24 abaixo mostra o espectro de massas do composto **111a** com o seu íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 518,1. O pico apresenta o

conjunto de sinais característico da distribuição isotópica dos selenoesteres.

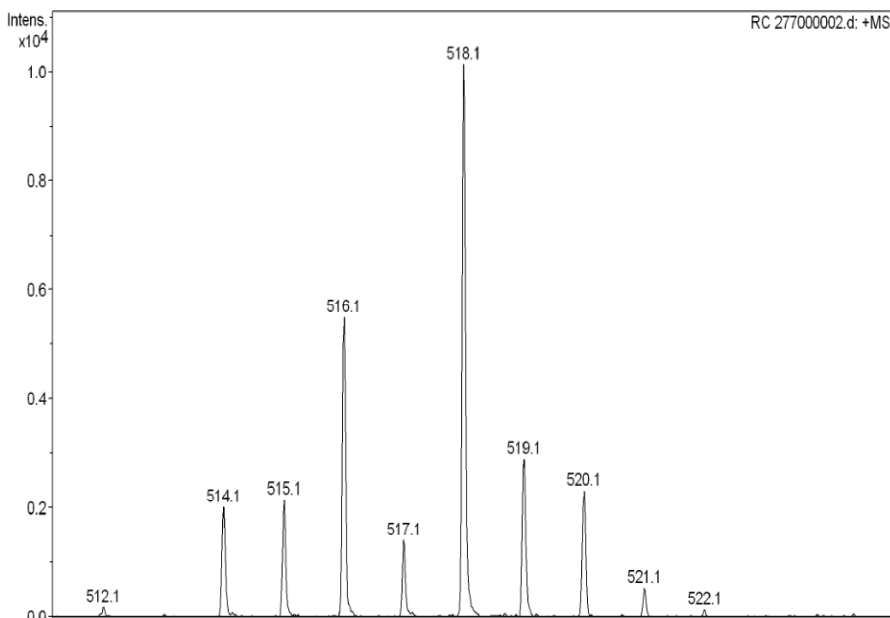
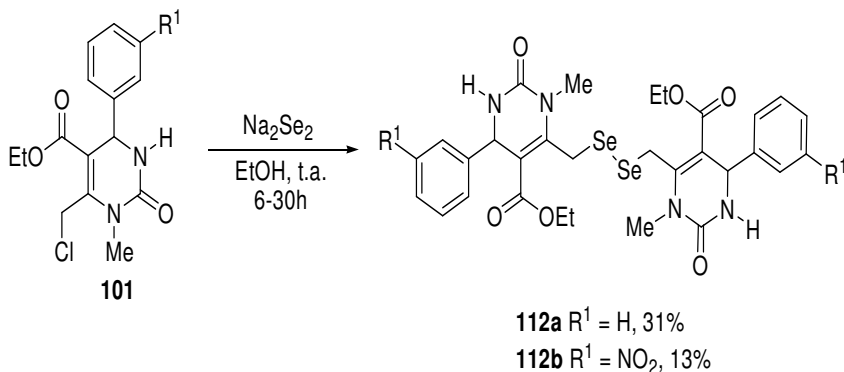


Figura 24. Espectro de massas do composto 111a.

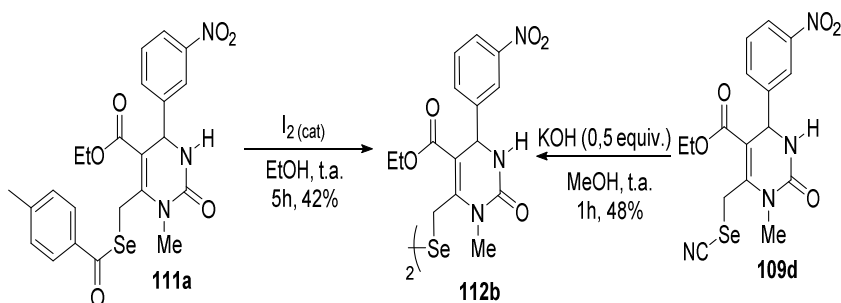
4.2.4 Síntese de disselenetos derivados de DHPMs

Para a síntese de disselenetos derivados de DHPMs, três diferentes abordagens foram investigadas. Os compostos-alvo podem ser sintetizados diretamente através da reação das 6-Cl-DHPMs **101** com disselenetos metálicos gerados *in situ*, ou através da clivagem/desproteção dos respectivos selenocianatos ou selenoesteres. Através da reação entre os compostos **101** e Na₂Se₂, gerado *in situ* a partir da reação de selênio elementar com borohidreto de sódio, foi possível obter os disselenetos derivados de DHPMs **112a-b** em baixos rendimentos (Esquema 28). Os produtos foram acompanhados da produção do subproduto de desalogenação redutiva, assim como da presença do seleneto e trisseleneto correspondentes.



Esquema 28

Para evitar a formação destes subprodutos, a síntese do disseleneto derivado de DHPMs **112b** também foi investigada a partir da desproteção do selenocianato **109d** ou do selenoester **111a** (Esquema 29). A desproteção do selenociato **109d** com KOH, em meio metanólico, gerou o respectivo disseleneto derivado de DHPM **112b** em 48% de rendimento. Já a desproteção do selenoester **111a** com iodo em meio etanólico resultou no mesmo disseleneto **112b** desejado em 42% de rendimento.



Esquema 29

Os compostos foram identificados através de espectroscopia de hidrogênio e carbono, assim como pela utilização de espectrometria de massas. O espectro de RMN de hidrogênio do composto **112b** é mostrado na Figura 25 abaixo.

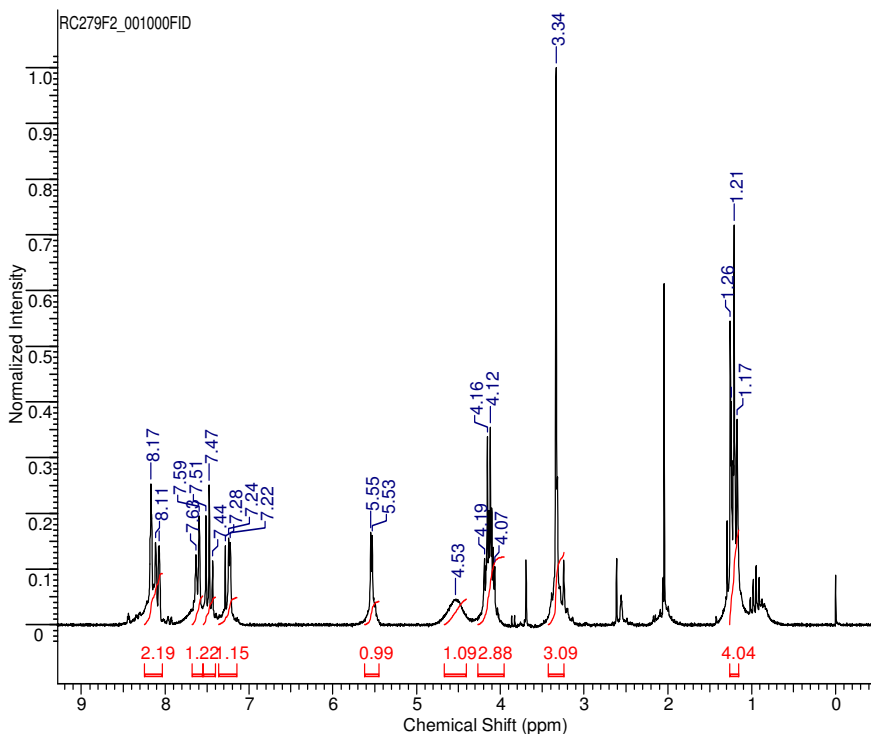


Figura 25. Espectro de RMN de hidrogênio do composto **112b**.

Conforme podemos ver no espectro de RMN de hidrogênio do composto **112b**, apesar da estrutura complexa do produto, o espectro é relativamente simples, devido ao fato de tratar-se de uma molécula simétrica com um plano de simetria entre os dois átomos de selênio. O padrão do espectro é o mesmo encontrado na classe dos selenocianatos derivados de DHPMs, com os dois hidrogênios diastereotópicos da unidade metilênica ligada ao átomo de selênio aparecendo, neste caso, como singletos largos na região de 4,53 ppm.

A informação mais útil na caracterização destes compostos vêm de seu espectro de massas, onde pode-se observar o íon molecular do composto, como no caso da Figura 26 abaixo que mostra o espectro de massas do composto **112b**. O espectro mostra o pico do íon molecular com $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 796,9 com a distribuição isotópica característica dos disselenetos.

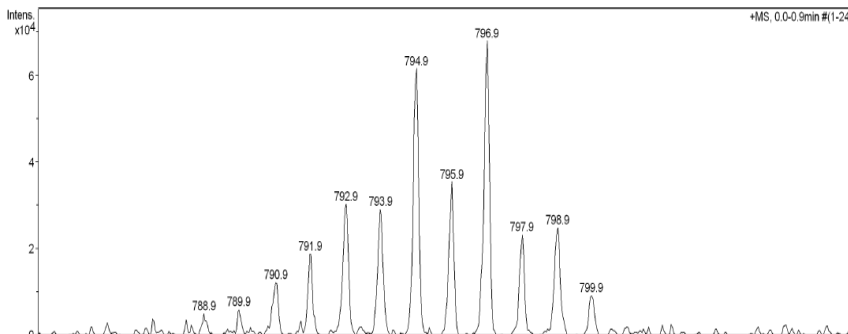
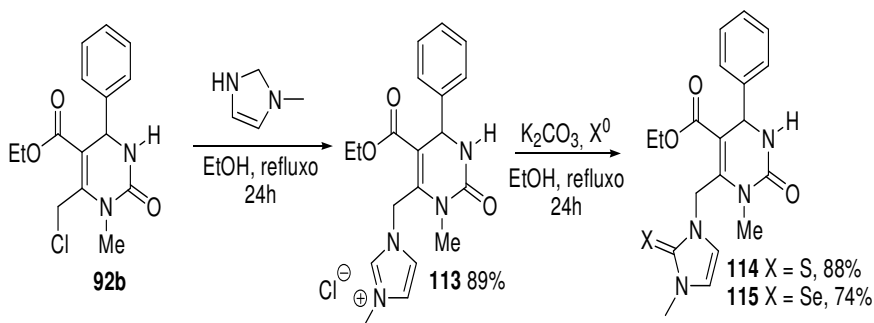


Figura 26. Espectro de massas do composto 112b.

4.2.5 Síntese de calcogenouréias imidazólicas derivadas de DHPMs

A síntese de calcogenouréias derivadas de DHPMs também foi investigada (Esquema 30). Para tanto, a DHPM **92b** foi reagida com *N*-Metil-imidazol para gerar o sal imidazólico intermediário **113**. Esse intermediário foi convertido nas respectivas tiouréia (**114**) ou selenouréia (**115**) imidazólicas através da desprotonação com base e reação com o respectivo calcogênio em sua forma elementar (S ou Se). Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e mostraram-se estáveis em atmosfera aberta.



Esquema 30

Os compostos foram caracterizados através de espectroscopia de RMN de hidrogênio. A Figura 27 abaixo mostra o espectro de RMN de hidrogênio do composto **114**.

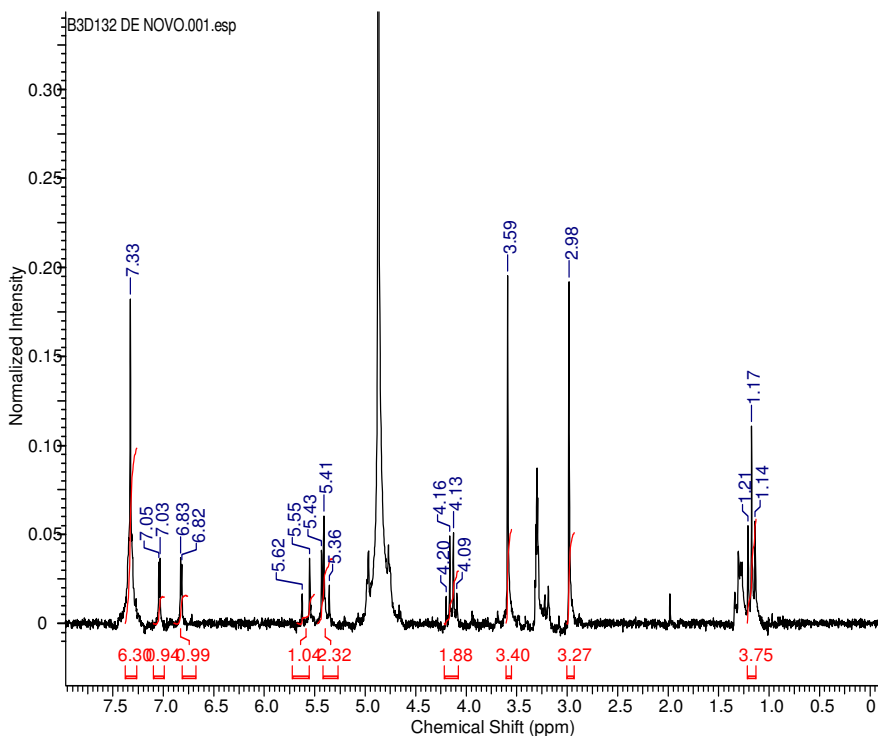


Figura 27. Espectro de RMN de hidrogênio do composto **114**.

O espectro de RMN de hidrogênio do composto **114** mostra algumas particularidades em relação aos espectros apresentados até o momento. Nele distinguem-se os sinais referentes à metila do *N*-Me imidazólico em 3,59 ppm. Também destacam-se os dois dubletos referentes aos hidrogênios diatereotópicos da unidade metilênica ligada ao nitrogênio do imidazol na região de 5,5 ppm. Além disso, dois dubletos integrando para um hidrogênio referentes aos hidrogênios aromáticos do núcleo imidazólico podem ser encontrados na região entre 6,82 ppm e 7,05 ppm.

4.3 Atividade anticolinesterásica das seleno-DHPMs

De acordo com nossa busca por novos compostos com potencial atividade contra o mal de Alzheimer, sete selenocianatos derivados de DHPMs foram avaliados frente a enzima acetilcolinesterase como possíveis inibidores de acordo com o método de Mata *et. al.*,⁸⁷ comparando seus resultados com o padrão Galantamina. Os resultados são mostrados na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5. Inibição da enzima acetilcolinesterase

Composto	IC50 (ppm)	IC50 (μmol/L)
109a	7,87	2,16
109e	2,44	8,58
109f	6,21	16,40
109g	6,11	15,49
109h	2,40	6,09
109c	7,72	18,87
109d	3,79	8,96
Galantamina	4,91	17,05

Conforme pode ser visto na Tabela 5, todos os compostos apresentaram ação como inibidores da enzima acetilcolinesterase em concentrações na faixa de micromolar. O resultado obtido para o padrão Galantamina está de acordo com dados da literatura.⁸⁸ Dos sete compostos testados, quatro apresentaram ação inibitória sobre a enzima mais potente que o padrão Galantamina, e os outros três apresentaram ação similar a este, o que corrobora um bom planejamento das estruturas para esta ação. Nenhuma relação estrutura-atividade simples foi encontrada nos compostos testados comparando substituintes com grupamentos eletrodoadores ou retiradores em diferentes posições do anel aromático. Comparação dos compostos **109c** e **109d** indica uma possível melhora na atividade quando o grupamento N-H é substituído por um grupamento N-Me na estrutura das moléculas. O composto **109a**, contendo o substituinte fenila na posição 4 foi o mais ativo da série.

4.4 Atividade GPx-like das seleno-DHPMs

Sete selenocianatos derivados de DHPMs foram avaliados como antioxidantes de acordo com o mecanismo da selenoenzima natural Glutathiona peroxidase de acordo com o método de Tomoda.²⁹ A redução do peróxido de hidrogênio foi monitorada através da formação do dissulfeto de difenila a partir do tiofenol com aumento na absorção no UV em 305 nm. Os resultados foram comparados com o padrão disseleneto de difenila.⁸⁹ Os resultados são mostrados na Tabela 6 abaixo.

Tabela 6 Atividade GPx-like das seleno-DHPMs

Composto	T50 (min) ^{a, b, c}
109a	295.31± 6.90
109e	332.85± 13.39
109f	302.48± 27.71
109g	402.34± 19.36
109h	304.38± 12.24
109c	362.46± 4.60
109d	369.08± 2.88
Ph ₂ Se ₂	357.06± 28.02

^a Sob as mesmas condições, adição de H₂O₂ sem a presença do composto organoselênio não produziu nenhuma oxidação significativa de PhSH; ^b MeOH (1mL), catalisador organoselênio (0,4 mM), PhSH (5 mM), H₂O₂ (10 mM); ^c T50 é o tempo requerido, em minutos, para reduzir em 50% a concentração de tiol após adição de H₂O₂.

Todos os compostos apresentaram atividade como miméticos da enzima GPx similares ao padrão PhSeSePh. Os compostos **109a**, **109e**, **109f**, **109h** apresentaram os melhores resultados, sendo aproximadamente 1,2 vezes mais ativos que o padrão disseleneto de difenila. Embora as seleno-DHPMs testadas apresentassem substituintes com diferentes demandas eletrônicas e padrões de substituição, sua ação catalítica não segue uma tendência clara e os efeitos dos substituintes na sua performance são negligenciáveis.

4.5 Atividade quelante de Ferro das seleno-DHPMs

A atividade antioxidante de um composto também é atribuída a sua habilidade de quelar metais de transição, como ferro e cobre, os quais têm sido propostos como catalisadores para a formação de espécies reativas de oxigênio. Agentes quelantes podem estabilizar íons metálicos pro-oxidativos em sistemas biológicos através de complexação.⁹⁰ Desta maneira, avaliamos sete selenocianatos derivados de DHPMs como quelantes de Ferro (II). Íons Fe(II) são potentes indutores de peroxidação lipídica. A Ferrozina pode formar complexos com Fe(II) quantitativamente. Na presença de agentes quelantes, a formação destes complexos é desfeita resultando na diminuição da coloração vermelha do complexo em solução. Medindo a redução na intensidade da cor no comprimento de onda 562 nm permite estimar a atividade como quelante de metal do quelante coexistente.⁹¹ Os resultados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Atividade quelante de Ferro das seleno-DHPMs

Composto	EC50 ($\mu\text{g/mL}$) ^a
109a	23.79 \pm 0.14
109e	12.45 \pm 0.03
109f	29.30 \pm 0.26
109g	34.96 \pm 0.17
109h	29.80 \pm 0.11
109c	45.41 \pm 0.33
109d	32.69 \pm 0.22
Rutina	41,35 \pm 0.16
BHT	20,65 \pm 0.29
EDTA	4,65 \pm 0.02

^a Valor de EC50 para quelação de 50% dos íons de Fe(II).

Conforme pode ser visto na Tabela 7, todos os compostos apresentaram habilidade de quelar os íons Fe(II). O composto **109e** provou ser o quelante mais potente, sendo mais ativo que dois padrões (Rutina e BHT) e menos potente que o mais ativo dos padrões (EDTA) por um fator de 3. Dos sete compostos testados, seis foram mais ativos que a Rutina. Os valores encontrados para os padrões estão de acordo com dados da literatura.⁹²

4.6 Poder redutor das seleno-DHPMs

O poder redutor está geralmente associado com a presença de redutonas, que exercem sua atividade antioxidante por quebrar a cadeia de radicais livres. Além disso, redutonas podem reduzir os intermediários oxidados do processo de peroxidação lipídica assim agindo como antioxidantes primários e secundários. O ensaio de poder redutor mede a habilidade de doar elétrons dos antioxidantes usando o método de redução do ferricianeto de potássio. Antioxidantes podem causar a redução do complexo ferro(III)/ferricianeto para a forma ferrosa e a atividade é medida pelo aumento na absorção em 700 nm. Neste ensaio, a coloração amarela da solução muda para diversos tons de verde e azul, dependendo do poder redutor das amostras antioxidantes.⁹³ Foi avaliado o poder redutor de sete selenocianatos derivados de DHPMs, os resultados são apresentados na Tabela 8 abaixo.

Tabela 8. Poder redutor das seleno-DHPMs

Composto	mg EAA/g ^a
109a	2258.68 ± 23.54
109e	2604.36 ± 12.37
109f	2054.97± 11.75
109g	1875.97 ± 3.26
109h	2053.20± 13.44
109c	1552.92 ± 8.65
109d	1937.69± 11.00
Rutina	1622.10 ± 11.76
BHT	1641.89 ± 14.23

^a Resultados, em mg de ácido ascórbico/g de composto são calculados para concentrações de amostra de 100µg/mL. EAA (equivalentes de ácido ascórbico).

Pela análise da Tabela 8, pode ser observado que todos os compostos apresentaram excelentes resultados para o poder redutor, provavelmente devido a presença do grupamento selenocianato, ativo em termos redox. Todos os valores encontrados estão acima dos padrões considerados (Rutina e BHT).

4.7 Capacidade antioxidante total das seleno-DHPMs

A capacidade antioxidante total foi avaliada através do método do fosfomolibdênio. Este ensaio é baseado na redução do Mo(VI) para Mo(V) pelos compostos antioxidantes e subsequente formação de um complexo fosfato/Mo(V) verde em pH ácidos com absorção máxima em 695 nm.⁹⁴ Os resultados obtidos, apresentados na forma de equivalentes de ácido ascórbico (EAA), são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Capacidade antioxidante total das seleno-DHPMs

Composto	mg EAA/g ^a
109a	521.81± 2.86
109e	638.17± 1.15
109f	461.74± 2.22
109g	391.42± 4.21
109h	457.61± 1.88
109c	287.88± 1.22
109d	416.36± 1.09
Rutina	310.43 ± 1.87
BHT	548.24 ± 1.23

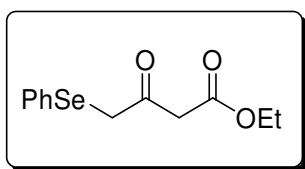
^a Resultados, em mg de ácido ascórbico/g de composto são calculados para concentrações de amostra de 100µg/mL. EAA (equivalentes de ácido ascórbico).

Como pode ser visto na Tabela 9, todas as amostras investigadas foram ativas com potência alta como antioxidantes. Dos compostos testados, **109e** apresentou a mais alta capacidade antioxidante total com um valor de 638,17 mg EAA por grama de composto.

5. Experimental

5.1. Síntese do Etil-3-oxo-4-(fenilselanil)butanoato (95).

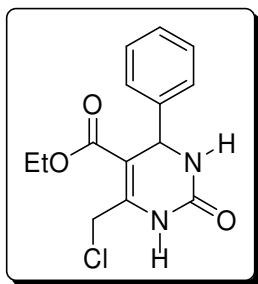
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera argônio, foram adicionados o diseleneto de difenila (2 mmol), Zn (1,2 mmol), e THF (4mL). Após 30 min foi adicionado o 4-cloro-acetoacetato de etila (4 mmol). A reação foi conduzida à t.a. por 24h. Ao final foi realizada a diluição com AcOEt e extraído com água e solução saturada de NaCl. O bruto reacional foi purificado através de cromatografia em coluna utilizando uma mistura de diclorometano e hexano.



$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz, ppm): 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 3,59 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 4,13 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,20 – 7,53 (m, 5H). MS (ESI-MS) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 286,9

5.2. Síntese do Etil 6-(clorometil)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (88)

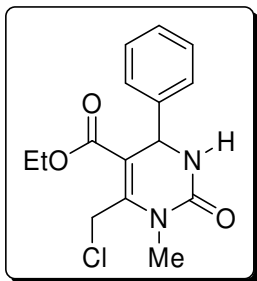
Em um balão de uma boca foram adicionados benzaldeído (20mmol), 4-cloro-acetoacetato de etila (20 mmol) e uréia (40 mmol). Foi então adicionado $\text{HCl}_{\text{conc.}}$ (30mol%) e colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 100°C . Após 2h a mistura reacional foi vertida em banho de gelo para precipitação de um sólido branco. Esse foi filtrado e lavado com água. Após foi realizada recristalização em EtOH.



p.f. = $205\text{--}208^\circ\text{C}$; $^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6 , 200MHz, ppm): 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 4,04 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 4,58 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 4,75 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 5,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 7,24-7,34 (m, 5H); 7,85 (s, 1H); 9,50 (s, 1H). $^{13}\text{CRMN}$ (DMSO-d_6 , 50 MHz, ppm): 13,84; 30,64; 53,91; 59,93; 101,78; 126,27; 127,55; 128,50; 143,94; 145,99; 152,01; 164,19.

5.3. Síntese do Etil 6-(clorometil)-1-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (92a)

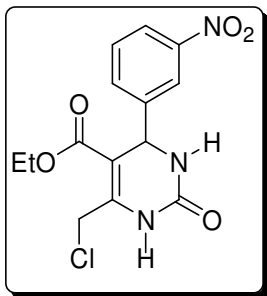
Em um balão foram adicionados benzaldeído (20mmol), 4-cloro-acetoacetato de etila (20 mmol) e *N*-metil-uréia (40 mmol). Foi então adicionado $\text{HCl}_{\text{conc.}}$ (30mol%) e colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 100°C. Após 2h a mistura reacional foi vertida em banho de gelo para precipitação de um sólido branco. Esse foi filtrado e lavado com água. Após, o produto bruto foi recristalizado em EtOH.



p.f. = 175-177°C; $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200MHz, ppm): 1,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 3,34 (s, 3H); 4,14 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H); 4,94 (s, 2H); 5,40 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H); 6,5 (sl, 1H); 7,22-7,40 (m, 5H).

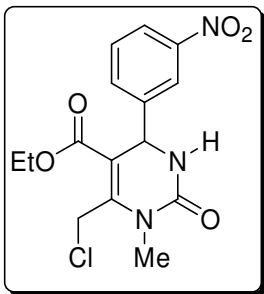
$^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3 , 100MHz, ppm): 14,32; 29,33; 38,36; 52,72; 60,80; 105,97; 126,51; 128,10; 129,05; 143,48; 147,82; 153,38; 164,94.

5.4. Etil 6-(clorometil)-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (92b)



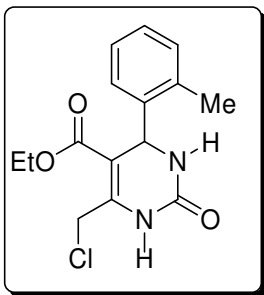
p.f. = 201-205°C; $^1\text{HRMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz, ppm): 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 4,61 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H); 4,78 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H); 5,38 (s, 1H); 7,64-7,75 (m, 2H); 8,03 (s, 1H); 8,13-8,19 (m, 2H); 9,70 (s, 1H). HRMS (APCI-TOF) calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,0695; Encontrado: 340,0731.

5.5. Etil 6-(clorometil)-1-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (92c)



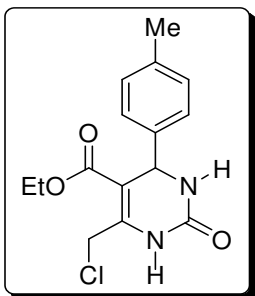
p.f. = 182-185°C; $^1\text{HRMN}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz, ppm): 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 3,25 (s, 3H); 4,12 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 5,03 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H); 5,21 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H); 5,38 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 7,64-7,75 (m, 2H); 8,09-8,24 (m, 2H); 8,35 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H)
 $^{13}\text{CRMN}$ (DMSO- d_6 , 100MHz, ppm): 18,97; 29,96; 52,30; 56,45; 65,67; 96,03; 121,81; 123,32; 130,60; 134,05; 144,79; 151,44; 162,28; 170,29

5.6. Etil 6-(clorometil)-4-(o-toluil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (92d)



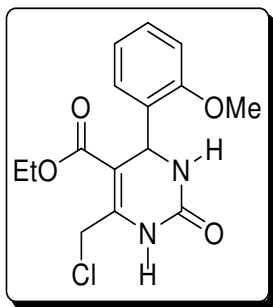
p.f. = 191-193°C; $^1\text{HRMN}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz, ppm): 1,01 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H); 2,42 (s, 3H); 3,94 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H); 4,70-4,76 (m, 2H); 5,46 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 7,12-7,21 (m, 4H); 7,73 (sl, 1H); 9,44 (sl, 1H)
 $^{13}\text{CRMN}$ (DMSO- d_6 , 50MHz, ppm): 13,73; 18,63; 50,44; 59,83; 101,78; 126,49; 126,59; 127,49; 130,27; 134,83; 142,42; 146,13; 151,50; 164,14.

5.7. Etil 6-(clorometil)-4-(p-toluil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (92e)



p.f. = 199-204°C; $^1\text{HRMN}$ (CDCl $_3$, 200 MHz, ppm): 1,18 (t, $J = 5,9$ Hz, 3H); 2,31 (s, 3H); 4,10 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H); 4,69 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H); 4,79 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H); 5,36 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H); 6,48 (sl, 1H) 7,08-7,21 (m, 4H); 8,54 (sl, 1H).
 $^{13}\text{CRMN}$ (DMSO- d_6 , 100MHz, ppm): 13,90; 20,64; 53,61; 59,93; 102,00; 126,21; 128,93; 129,02; 136,76; 141,05; 145,79; 152,10; 164,23

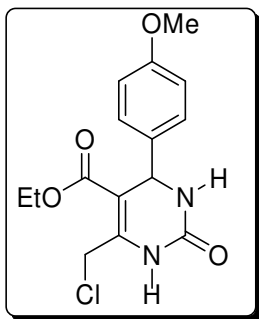
5.8. Etil 6-(clorometil)-4-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (92f)



p.f. = 210-212°C; $^1\text{HRMN}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz, ppm): 1,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,97 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 4,64(d, $J = 10,5$ Hz, 1H); 4,76 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H); 5,52 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H); 6,84-7,29 (m, 4H); 7,42 (sl, 1H); 9,38 (sl, 1H).

$^{13}\text{CRMN}$ (DMSO- d_6 , 100MHz, ppm): 13,81; 49,14; 55,34; 59,71; 111,21; 120,14; 127,22; 128,97; 130,85; 146,31; 152,10; 156,55; 164,27

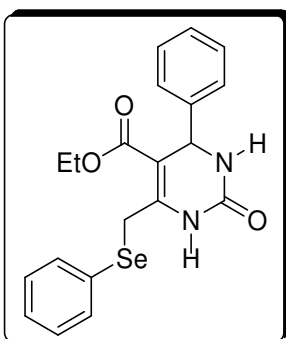
5.9. Etil 6-(clorometil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (92g)



p.f. = 215-219°C; $^1\text{HRMN}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz, ppm): 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 3,72 (s, 3H); 4,04 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 4,60(d, $J = 10,3$ Hz, 1H); 4,76 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H); 5,14 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,78 (sl, 1H); 9,45 (sl, 1H).

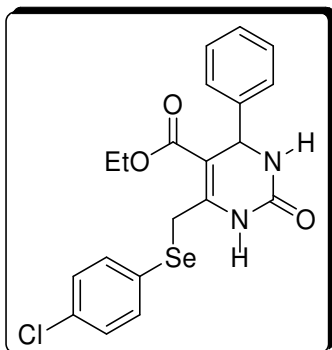
5.10. Síntese do Etil 2-oxo-4-fenil-6-(fenilselanilmetil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104a)

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foram adicionados o disseleneto de difenila (1,5 equiv.), o THF e o NaBH_4 (3,0 equiv.). Nesta solução foi adicionado lentamente etanol até obter uma solução límpida. Nesta solução foi adicionada a 6-cloro-DHPM (1 equiv.) e reagido por 10 min. Após o término da reação esta foi extraída com AcOEt , água e solução saturada de NaCl . O bruto reacional foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel.



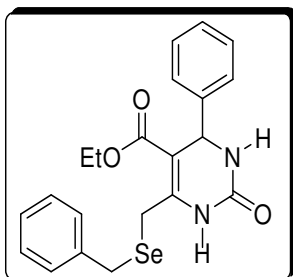
p.f. = 172-175°C; $^1\text{HMRN}$ (CDCl_3 , 200 MHz, ppm): 1,07 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 3,92 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 4,09 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 4,21 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H); 5,30 (s, 1H); 6,34 (sl, 1H); 7,15-7,23 (m, 8H); 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 8,36 (sl, 1H)
 $^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3 , 100MHz, ppm): 13,88; 25,98; 55,19; 60,03; 101,80; 126,48; 127,67; 127,99; 128,50; 128,76; 132,50; 143,18; 147,02; 153,82; 164,92

5.11. Etil 6-((4-clorofenilselanil)metil)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104b)



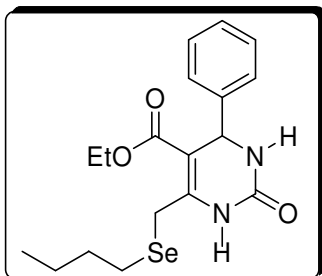
p.f. = 168-170°C; $^1\text{HMRN}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz, ppm): 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 3,82 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 4,13 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H); 4,21 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H); 5,11 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); 7,18-7,35 (m, 7H); 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,77 (sl, 1H); 9,22 (s, 1H); MS (APCI-TOF) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 476,1

5.12. Etil 6-(benzilselanilmetil)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104d)



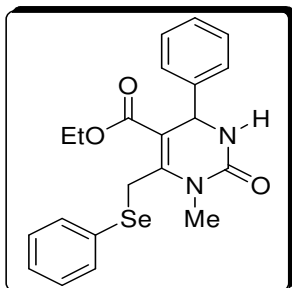
p.f. = 152-155°C; $^1\text{HMRN}$ (CDCl_3 , 200MHz, ppm): 1,12 (t; $J = 7,1$ Hz, 3H); 3,75-4,9 (m, 6H); 5,34 (d, $J = 3,0$, 1H); 6,62 (s, 1H); 7,10-7,36 (m, 10H); 8,68 (s, 1H).
 $^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3 , 50 MHz, ppm): 14,10; 22,26; 28,39; 55,45; 60,28; 101,56; 126,60; 126,93; 127,95; 128,57; 128,73; 128,99; 138,55; 143,65; 148,14; 153,98; 165,24

5.13. Etil 6-(butilselanilmetil)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104e)



p.f. = 131-135°C; $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz, ppm): 0,84 (t, $J = 7,30$ Hz, 3H); 1,16 (t, $J = 7,30$ Hz, 3H); 1,21-1,39 (m, 2H); 1,59 (qui, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 3,76 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H); 3,97-4,13 (m, 3H); 5,39 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 6,63 (sl, 1H); 7,22-7,35 (m, 5H); 8,80 (s, 1H).

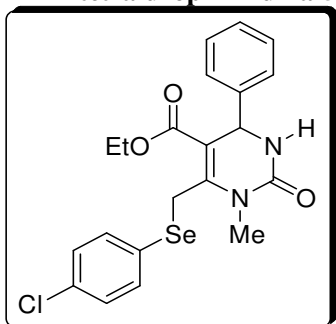
5.14. Etil 1-metil-2-oxo-4-fenil-6-(fenilselanilmetil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104f)



p.f. = 154-157°C; $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200MHz, ppm): 1,12 (t, $J = 7,1$, 3H); 3,22 (s, 3H); 3,93 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 4,21 (sl, 1H); 4,65 (sl, 1H); 5,30 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 6,04 (sl, 1H); 7,17-7,41 (m, 8H); 7,56 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H)

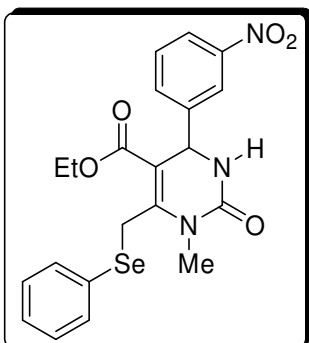
HRMS (APCI-TOF) calculado $[\text{M}+1]^+$ 445,1026; encontrado: 445,1568.

5.15. Etil 6-((4-clorofenilselanil)metil)-1-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104g)



p.f. = 164-166°C; $^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6 , 200MHz, ppm): 1,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 3,12 (s, 3H); 3,84 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 4,32 (sl, 1H); 4,79 (sl, 1H); 5,06 (s, 1H); 7,16-7,50 (m, 9H); 7,99 (s, 1H); HRMS (APCI-TOF) calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465,0477; encontrado: 465, 0967.

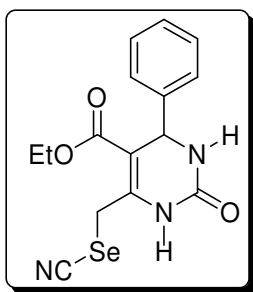
5.16. Etil 1-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-6-((fenilselanil)metil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (104h)



p.f. = 153-156°C; $^1\text{HMRN}$ (CDCl_3 , 200MHz, ppm): 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 3,20 (s, 3H); 3,96 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 4,34 (sl, 1H); 4,59 (sl, 1H); 5,40 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 7,18-7,60 (m, 9H); 8,11 (s, 1H). HRMS (APCI-TOF) calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476,07206; encontrado: 476,12794.

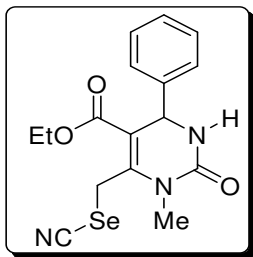
5.17. Síntese do Etil 2-oxo-4-fenil-6-(selenocianatometil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (109a)

Em um balão foram misturados a 6-cloro-DHPM (1 equiv.), MeOH e KSeCN (1,2 equiv.). Esta mistura foi reagida por 24h a temperatura ambiente. . Após o término da reação esta foi extraída com AcOEt, água e solução saturada de NaCl. O bruto reacional foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel.



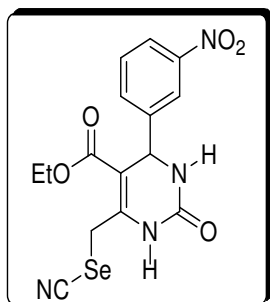
p. f.. = 162°C; IV (ν , cm^{-1}): 3396, 3219, 2149, 1703, 1675; ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 200MHz): δ (ppm) 1.10 (t, $J = 7.09$ Hz, 3H), 3.06 - 4.10 (m, 3H), 4.34 (d, $J = 11.98$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 2.69$ Hz, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 5H), 7.91 (s, 1H), 9.42 (s, 1H); ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 50MHz): δ (ppm) 13.8, 25.8, 53.9, 60.0, 100.4, 103.8, 126.4, 127.6, 128.5, 144.0, 148.3, 151.7, 165.2; HRMS (APPI-QTOF) m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.0352; found 366.0354.

5.18. Etil 1-metil-2-oxo-4-fenil-6-(selenocianatometil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (109b)



p. f. = 179°C, $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200MHz, ppm): 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 3,43 (s, 3H); 4,08-4,40 (m, 4H); 5,38 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H); 6,06 (sl, 1H); 7,25-7,45 (m, 5H)

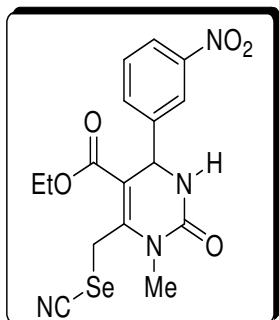
5.19. Etil 2-oxo-4-(3-nitrofenil)-6-(selenocianatometil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (109c)



p.f.. = 166°C; IV (ν , cm^{-1}): 3427, 3320, 2151, 1722, 1684; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) 1.17 (t, $J = 7,07\text{Hz}$, 3H), 3.96 – 4.07 (m, 3H), 4.23 (d, $J = 12,13$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 3,03$ Hz, 1H), 7.42 – 7.51 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.05-8.14 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) 13.6, 30.4, 53.4, 60.0, 99.3, 102.8, 121.2, 122.2, 129.7, 132.7, 146.0, 147.7, 149.1, 151.4, 164.7; HRMS (APPI-QTOF)

calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.0203; found 411.0208

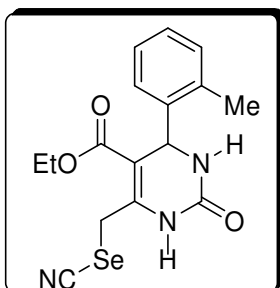
5.20. Etil 1-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-6-(selenocianatometil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (109d)



p. f. = 173°C; IV (ν , cm^{-1}): 3432, 3263, 2139, 1699, 1673; $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ (ppm) 1.14 (t, $J = 7,09$ Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.07 (q, $J = 7,09$ Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.39 (d, $J = 3,91$ Hz, 1H), 7.42 – 7.61 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 3,67$ Hz, 1H), 8.03 – 8.13 (m, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) 13.7, 24.6, 29.5, 51.6, 60.4, 103.2, 103.8, 121.2, 122.3, 129.7, 132.5, 145.2, 147.7, 150.1, 152.6, 164.9; HRMS (APPI-QTOF)

calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.0359; found 425.0364.

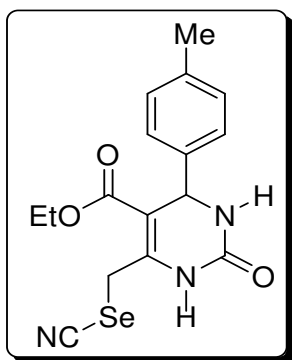
5.21. Etil 2-oxo-4-(o-toluil)-6-(selenocianatometil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (109e)



p. f. = 178°C; IV (ν , cm^{-1}): 3343, 3219, 2150, 1706, 1670; ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ (ppm) 1.02 (t, $J = 7.03$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.96 – 4.11 (m, 4H), 5.61 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.10 – 7.21 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 7.42$ Hz, 1H); 9.52 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) 13.7, 18.8, 26.7, 51.5, 60.6, 101.2, 103.7, 126.8, 127.3, 127.9, 130.5, 134.7, 140.8, 147.3, 152.8, 165.6; HRMS (APPI-QTOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

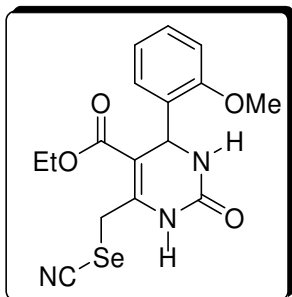
380.0509; found 380.0512.

5.22. Etil 2-oxo-4-(p-toluil)-6-(selenocianatometil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (109f)



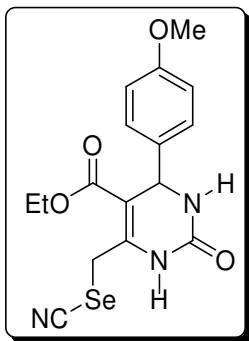
p. f. = 152°C; IV (ν , cm^{-1}): 3342, 2153, 1730, 1675; ^1H RMN (CDCl_3 , 200MHz): δ (ppm) 1.14 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.97 – 4.12 (m, 4H), 5.32 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.59$ Hz, 2H), 9.55 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 50MHz): δ (ppm) 13.8, 20.9, 26.6, 54.7, 60.6, 101.8, 103.5, 126.5, 129.25, 137.7, 139.9, 146.6, 153.5, 165.5; HRMS (APPI-QTOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.0509; found 380.0510.

5.23. Etil 2-oxo-4-(2-metoxifenil)-6-(selenocianatometil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (109g)



p. f. = 140°C; IV (ν , cm^{-1}): 3359, 3225, 2154, 1714, 1677; ^1H RMN (CDCl_3 , 200MHz): δ (ppm) 1.07 (t, J = 7.34 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.99 – 4.08 (m, 3H), 4.22 (d, J = 12.23 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 2.45 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.87 – 6.93 (m, 2H), 7.10 (d, J = 5.87 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 50MHz): δ (ppm) 13.9, 26.8, 50.5, 55.3, 60.6, 99.3, 103.2, 110.7, 120.5, 127.1, 129.2, 129.4, 148.3, 153.6, 156.9, 165.8; HRMS (APPI-QTOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.0458; found 396.0461.

5.24. Etil 2-oxo-4-(4-metoxifenil)-6-(selenocianatometil)-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (109h)

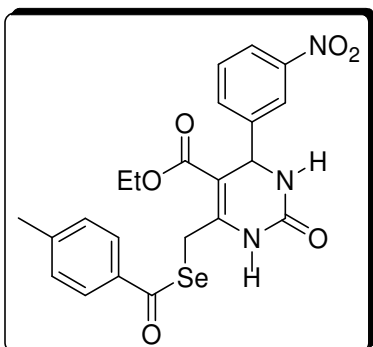


p. f. = 155°C; IV (ν , cm^{-1}): 3353, 2153, 1728, 1672; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 1.15 (t, J = 7.03 Hz, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.03 – 4.09 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.60 Hz, 2H), 9.55 (s, 1H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ (ppm) 13.9, 25.9, 53.3, 55.1, 60.0, 100.6, 103.9, 113.8, 127.6, 136.3, 148.1, 151.8, 158.7, 165.3; HRMS (APPI-QTOF) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.0458; found 396.0457.

5.25. Síntese do Etil 6-(((4-metilbenzoi)selanil)metil)-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (111b)

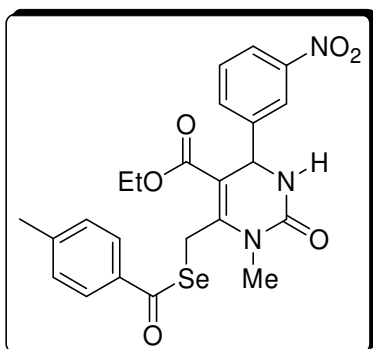
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foram adicionados selênio elementar (1,5 equiv.) e NaBH_4 (3,0 equiv.) em EtOH. Após consumo total do selênio elementar foi adicionado o cloreto de *p*-toluila (1,5 equiv.). Após uma hora de agitação a temperatura ambiente foi adicionada a 6-cloro-DHPM e agitado por mais 4h a temperatura ambiente. Após o término da reação esta foi extraída com

AcOEt, água e solução saturada de NaCl. O bruto reacional foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel.



p.f. = 149-153°C; $^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz, ppm): 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 3,36 (s, 3H); 3,95-4,37 (m, 4H); 5,34 (s, 1H); 7,19-8,25 (m, 9H); 9,35 (s, 1H). MS (APCI-TOF) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 504,0

5.26. Etil 1-metil-6-(((4-metilbenzoi)selanil)metil)-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (111a)

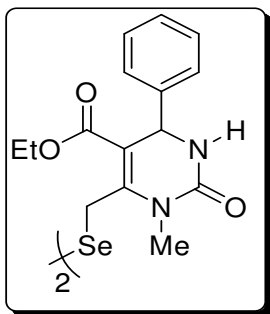


p.f. = 154-158°C; $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200 MHz, ppm): 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 2,42 (s, 3H); 3,31 (s, 3H); 4,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 4,66 (sl, 2H); 5,50 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 6,59 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); 7,46-7,63 (m, 2H); 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 8,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H). MS (APCI-TOF) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 518,1

5.27. Síntese do dietil 6,6'-(diselanediilbis(metileno))bis(1-metil-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato) (112a)

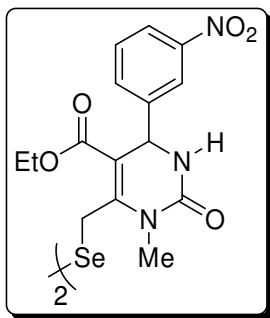
Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, foram adicionados Selênio elementar (1,5 equiv.) e NaBH_4 (3,0 equiv.) em EtOH. Após consumo total do Selênio elementar foi adicionado mais 1,5 equiv. de Selênio elementar. Após consumo total do Selênio elementar foi adicionada a 6-cloro-DHPM (1 equiv.). Esta mistura reacional foi agitada por 30h a temperatura ambiente. Após o término da reação esta foi extraída com AcOEt, água e solução saturada de NaCl. O

bruto reacional foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel.



p.f. = 134-146°C; $^1\text{HRMN}$ (DMSO-d_6 , 200MHz, ppm): 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); 3,18 (s, 6H); 4,07 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H); 4,18-4,89 (m, 4H); 5,22 (s, 2H); 7,12-7,43 (m, 10H); 8,08 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H). HRMS (APCI-TOF) calculado $[\text{M}+\text{H}]^+$ 707,08879; encontrado: 707,13156.

5.28. Síntese do dietil 6,6'-(diselanediilbis(metileno))bis(1-metil-4-(3-nitrofenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato) (112b)



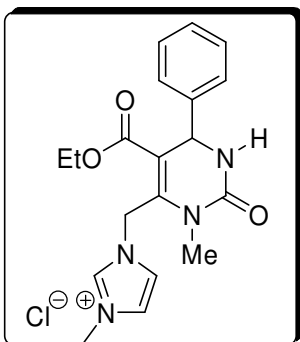
p.f. = 146-159°C; $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3 , 200MHz, ppm): 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); 3,34 (s, 6H); 4,14 (m, 6H); 4,53 (sl, 2H); 5,54 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H); 7,22-7,28 (m, 2H); 7,47 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 8,07-8,17 (m, 4H); $^{13}\text{CRMN}$ (CDCl_3 , 50 MHz, ppm): 14,05; 20,97; 26,08; 30,32; 52,70; 60,33; 60,75; 103,86; 121,66; 122,75; 129,71; 132,16; 144,97; 148,22; 151,24; 154,10; 164,97; 171,11. MS (APCI-TOF) $[\text{M}+\text{H}]^+$

796,9

5.29. Síntese do cloreto de 3-((5-(etoxicarbonil)-3-metil-2-oxo-6-fenil-1,2,3,6-tetraidropirimidin-4-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-3-io (113)

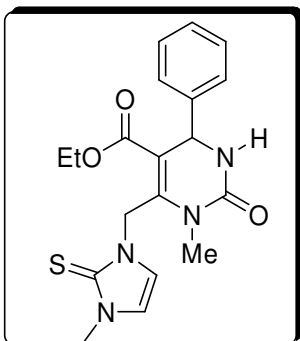
Em um balão foram adicionados a 6-cloro-DHPM (1 equiv.) e N-metil-imidazol (2 equiv.) em EtOH. Esta mistura foi agitada sob refluxo por 24h. Ao final da reação o bruto reacional foi vertido em éter para precipitação, filtrado e lavado diversas vezes com éter.

¹HRMN (MeOD, 200MHz, ppm): 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 3,24 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 5,51 (s, 1H); 5,74 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 6,05 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 7,29-7,45 (m, 6H); 7,73 (s, 2H). ¹³CRMN (MeOD, 50MHz, ppm): 14,48; 30,76; 37,13; 47,24; 54,64; 62,51; 111,48; 123,27; 125,55; 127,70; 129,23; 129,97; 138,36; 143,99; 155,04; 166,62. HRMS (ESI-TOF) calculado $[M]^+$ 356,1851; encontrado: 356,1843.



5.30. Síntese do etil 1-metil-6-((3-metil-2-tioxo-2,3-diidro-1H-imidazol-1-il)metil)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (114)

Em um balão foram adicionados EtOH, o sal imidazólico (1 equiv.), carbonato de potássio (1,2 equiv.), e enxofre elementar (1,2 equiv.). Esta mistura foi agitada sob refluxo por 24h. Ao final da reação o bruto reacional foi filtrado sob celite, vertido em éter para precipitação, filtrado e lavado diversas vezes com éter.

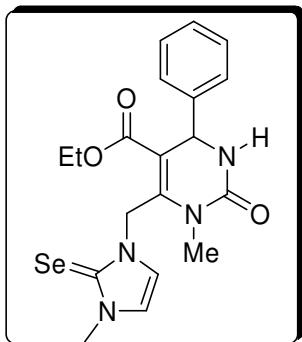


p.f. > 230°C; ¹HRMN (MeOD, 200 MHz, ppm): 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 2,98 (s, 3H); 3,59 (s, 3H); 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 5,40 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 5,41 (s, 1H); 5,58 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 6,82 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,30-7,36 (m, 6H). MS (APCI-TOF) $[M+H]^+$ m/z 387,1

5.31. Síntese do etil 1-metil-6-((3-metil-2-selenoxo-2,3-diidro-1H-imidazol-1-il)metil)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidina-5-carboxilato (115)

Em um balão foram adicionados EtOH, o sal imidazólico (1 equiv.), carbonato de potássio (1,2 equiv.), e selênio elementar (1,2

equiv.). Esta mistura foi agitada sob refluxo por 24h. Ao final da reação o bruto reacional foi filtrado sob celite, vertido em éter para precipitação, filtrado e lavado diversas vezes com éter.



p.f. > 230°C; $^1\text{HRMN}$ (MeOD, 200 MHz, ppm): 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); 3,35 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 5,62 (s, 1H); 5,85 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 6,16 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H); 7,40-7,62 (m, 6H); 7,84 (s, 2H). MS (APCI-TOF) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 435,1

5.32. Atividade inibidora da acetilcolinesterase

A atividade enzimática foi medida usando uma adaptação do método de Mata et. al. (2007). Resumidamente, 300 μL de tampão 50mmol/L Tris-HCl, pH 8,0, 100 μL de uma solução contendo a amostra em cinco diferentes concentrações dissolvidos em MeOH e 50 μL de uma solução de AChE contendo 0,28 U/mL (50 mmol/L, Tris-HCl, pH 8,0, 0,1% BSA) foram incubados por 15 min. Então, 75 μL de uma solução de iodeto de acetilcolina (0,023 mg/mL em água) e 475 μL DTNB (3 mmol/L em Tris-HCl, pH 8,0, 0,1M NaCl, 0,02M MgCl_2) foram adicionados, e a mistura final foi incubada por mais 30 min a temperatura ambiente. A absorbância da mistura foi medida a 405 nm. Um controle contendo metanol ao invés da amostra foi considerado como 100% de atividade da AChE. A inibição (%) foi calculada da seguinte maneira: $I (\%) = 100 - (\text{Aamostra}/\text{Acontrole}) \times 100$ no qual Aamostra é absorbância da amostra e Acontrole é a absorbância sem a amostra. Os ensaios foram realizados em triplicata e um branco contendo tampão Tris-HCl foi usado ao invés da solução da enzima. A concentração da amostra com 50% de inibição (IC_{50}) foi determinado plotando um gráfico de inibição versus a concentração das amostras. Galantamina foi usada como controle positivo.

5.33. Capacidade antioxidante total

A capacidade antioxidante total dos compostos foi avaliada pelo método do fosfomolibdênio. Este ensaio é baseado na redução do Mo(VI) para Mo(V) pelo composto antioxidante com subsequente formação de um complexo verde de fosfato/Mo(V) em pH ácido com absorção máxima em 695 nm.⁹⁴

5.34. Poder redutor

A redução de Fe(III) é frequentemente usada como um indicador de capacidade doadora de elétron, a qual é um importante mecanismo da ação antioxidante fenólica. O poder redutor dos compostos foi determinado de acordo com o método de Yen e Chen (1995). Diferentes quantidades de cada composto (25-250 µg/mL) em metanol foram misturados com tampão fosfato (2,5 mL, 0,2 M, pH 6,6) e ferrocianeto de potássio [K₃Fe(CN)₆] (2,5 mL, 1%). A mistura foi incubada a 50°C por 20 min. Uma porção (2,5 mL) de ácido tricloroacético (10%) foi adicionada a mistura para parar a reação, a qual foi então centrifugada a 3000 rpm por 10 min. A solução sobrenadante (2,5 mL) foi misturada com água destilada (2,5 mL) e FeCl₃ (0,5 mL, 0,1%) e a absorbância foi medida a 700 nm. Maior absorbância da mistura reacional indica maior poder redutor.

5.35. Atividade quelante de ferro

Soluções dos compostos (1 mL) em diferentes concentrações foram misturadas com FeCl₂ (2 mM), e adicionadas com 0,2 mL de solução de ferrozina (5mM). As misturas foram sucudidas e deixadas paradas a temperatura ambiente por 20 min, a absorbância (Aamostra) das misturas foi medida a 562 nm. Metanol foi usado ao invés da amostra como controle branco (Abranco) e Na₂EDTA foi usado como controle positivo. Taxa de quelação de Fe(II) (%) = 100 x [(Abranco – Aamostra) / Abranco].

5.36. Determinação da atividade GPx

Os experimentos foram realizados de acordo com o método de Tomoda. A reação catalítica tipo GPx foi iniciada pela adição de H₂O₂ (concentração final: 10 mM) a uma solução metanólica (volume final: 1 mL) de tiofenol (PhSH) (concentração final: 5 mM) contendo o

catalisador organoselênio (concentração final: 0,4 mM) a 25°C. A formação de PhSSPh foi monitorada espectrofotometricamente a 305 nm. A reação foi acompanhada por 6 minutos e três vezes sob as mesmas condições.

6. *Considerações Finais e Conclusões*

Considerando os objetivos propostos para este trabalho e analisando os resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente às reações estudadas:

Foi possível otimizar a rota sintética para a obtenção das calcogeno DHPMs, e se estabeleceu que a melhor rota sintética foi aquela baseada na inserção dos grupos funcionais contendo selênio após construção prévia das DHPMs como molécula plataforma.

A partir das 6-Cl-DHPMs foi possível obter uma série de selenetos derivados de DHPMs, alguns selenocianatos derivados de DHPMs e selenoesteres derivados de DHPMs. Foi possível, também, obter disselenetos derivados de DHPMs a partir da reação das 6-Cl-DHPMs com disselenetos metálicos apropriados ou através da desproteção de selenocianatos ou selenoesteres.

Os selenocianatos derivados de diidropirimidinonas apresentaram atividades como inibidores da enzima acetilcolinesterase e como antioxidantes através dos ensaios de poder redutor, quelação de metais, capacidade antioxidante total e como mimético da enzima glutathione peroxidase. Sendo assim, os compostos apresentam potencial como candidatos à fármaco multi-alvo para tratamento da doença de Alzheimer.

As demais classes de seleno-diidropirimidinonas sintetizadas ainda apresentam grande potencial para atividades farmacológicas e serão estudadas posteriormente.

Parte dos resultados apresentados nesta Tese foram aceitos para a publicação no *Organic and Biomolecular Chemistry*, revista referência internacional na interface entre química e biologia e com alto fator de impacto.

7. Referências Bibliográficas

- 1) Flemer, S. *Molecules* **2011**, 16, 3232.
- 2) Gladyshev, V. N.; Jeang, K. T.; Stadman, T. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 6146.
- 3) Epp, O.; Ladensteine, R.; Wendel, A. *Eur. J. Biochem.* **1983**, 133, 51.
- 4) Stix, G. *Sci. Am.* **2010**, 302, 50; World Health Organization, Facts and figures of Alzheimer's disease: the brain killer, 2012.
- 5) Belluti, F.; Piazzzi, L.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Bartolini, M.; Cavalli, A.; Valenti, P.; Rampa, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1341.
- 6) Leonetti, F.; Catto, M.; Nicolotti, O.; Pisani, L.; Cappa, A.; Stefanachi, A.; Carotti, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7450; Akasofu, S.; Kimura, M.; Kosasa, I.; Sawada, K.; Ogura, H. *Chem. Biol. Interact.* **2008**, 175, 222; Sheng, R.; Lin, X.; Li, J. Y.; Jiang, Y. K.; Shang, Z. C.; Hu, Y. Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3834.
- 7) Camps, P.; Formosa, X.; Galdeano, C.; Gomez, T.; Munoz-Torrero, D.; Ramirez, L.; Viayna, E.; Gomez, E.; Isambert, N.; Lavilla, R.; Badia, A.; Clos, M. V.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Bidon-Chanal, A.; Huertas, O.; Dafni, T.; Luque, F. J. *Chem. Biol. Interact.* **2010**, 187, 411.
- 8) Hoerr, R.; Noeldner, M. *CNS Drug Rev.* **2002**, 8, 143.
- 9) Sugimoto, H.; Yamanishi, Y.; Iimura, Y.; Kawakami, Y. *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 303.
- 10) Kavanagh, S.; Gaudig, B.; Baelen, B. V.; Adami, M.; Delgado, A.; Guzman, C.; Jedenius, E.; Schaeuble, B. *Acta Neurol. Scand.* **2011**, 124, 302.
- 11) Soreq, H.; Seidman, S. *Nat. Rev. Neurosci.* **2001**, 2, 294-302; Jia, P.; Sheng, R. J.; Zhang, L.; Fang, Q.; He, B.; Yang, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 772.
- 12) Pan, L.; Tan, J.-H.; Hou, J.-Q.; Huang, S.-L.; Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 3790; Bartolini, M.; Bertucci, C.; Cavrini, V.; Andrisano, V. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, 65, 407.
- 13) Lovell, M. A.; Xiong, S.; Lyubartseva, G.; Markesbery, W. R. *Free Rad. Biol. Med.* **2009**, 46, 1527.
- 14) Christen, Y. *Am. J. Clin. Nutr.* **2000**, 71, 621s.
- 15) Bush, A. I.; Tanzi, R. E. *Neurotherapeutics* **2008**, 5, 421; Jomova, K.; Vondrakova, D.; Lawson, M.; Valko, M. *Mol. Cell Biochem.* **2010**, 345, 91.
- 16) Zatta, P.; Drago, D.; Bolognin, S.; Sensi, S. L. *Trends Pharmacol. Sci.* **2009**, 30, 346.
- 17) Bush, A. I. *J. Alzheimer's Dis.* **2008**, 15, 223.

- 18) Zheng, H.; Youdim, M. B.; Fridkin, M. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4095.
- 19) Trippier, P. C.; Labby, K. J.; Hawker, D. D.; Mataka, J. J.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 3121.
- 20) Marco-Contelles, J.; León, R.; López, M. G.; García, A. G.; Villarroya, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1464; Fang, L.; Kraus, B.; Lehmann, J.; Heilmann, J.; Zhang, Y.; Decker, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2905; Geldenhuys, W. J.; Youdim, M. B. H.; Carroll, R. T.; Van der Schyf, C. J. *Progress in neurobiol.* **2011**, 94, 347.
- 21) Fraga, C. A. M *Expert Opin. Drug Dis.* **2009**, 4, 605; Meunier, B. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 69.
- 22) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, 287, 1964.
- 23) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123; Tietze, L. F.; Lieb, M. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 363; Dax, S. L.; McNally, J. J.; Youngman, M. A. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 255; Domling, A. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1998**, 1, 1.
- 24) Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043.
- 25) Kumar, B. R. P.; Sankar, G.; Baig, R. B. N.; Chandrashekar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4192; Vasconcelos, A.; Oliveira, P. S.; Ritter, M.; Freitag, R. A.; Romano, R. L.; Quina, F. H.; Pizzuti, L.; Pereira, C. M. P.; Stefanello, F. M.; Barschak, A. G. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2012**, 26, 155; Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 513.
- 26) Tomassoli, I.; Ismaili, L.; Pudlo, M.; de los Ríos, C.; Soriano, E.; Colmena, I.; Gandía, L.; Rivas, L.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J.; Refouvelet, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1; Zhi, H.; Zhang, C.; Cheng, Z.; Jin, Z.; Huang, E.; Li, S.; Lin, H.; Wan, D. C.; Hu, C. *Med. Chem.* **2013**, 9, 703; Arunkhamkaew, S.; Athipornchai, A.; Apiratikul, N.; Suksamrarn, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2880.
- 27) Mughesh, G.; Singh, H.; Chem. Soc. Rev. **2000**, 29, 347; Mughesh, G.; -du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125; Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255; Alberto, E. E.; Nascimento, V.; Braga, A. L. J. *Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2032; Bhabak, K. P.; Mughesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1408.
- 28) Pinton, S.; Rocha, J. T.; Gai, B. M.; Prigol, M.; Rosa, L. V.; Nogueira, C. W. *Cell Biochem. Funct.* **2011**, 29, 235; Pinton, S.; Rocha, J. T.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Neurosci. Lett.* **2010**, 472, 56; Pinton, S.; Brüning, C. A.; Oliveira, C. E. S.; Prigol, C.; Nogueira, C. W. *J. Nutrit. Biochem.* **2013**, 24, 311; Pinton, S.; Souza, A. C.; Sari, M. H. M.;

- Ramalho, R. M.; Rodrigues, C. M. P.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.* **2013**, 247, 241.
- 29)** Iwaoka, M.; Tomoda, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2557.
- 30)** Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.
- 31)** *Multicomponent Reactions*; Zhu, J.; Bienaymé, H.; 2 Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005.
- 32)** Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.
- 33)** Russowsky, D.; Lopes, F. A.; D'oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Sabino, A.; Eberlin, M. N. Ureidoiminium ion: the key intermediate in the multicomponent Biginelli reaction. In: 11 Brazilian Meeting in Organic Synthesis, Abstracts, Canela-RS, 2005.
- 34)** Souza, R. O. M. A.; Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9799.
- 35)** Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U.-H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3454.
- 36)** Kappe, C. O.; Falsone, S. F. *Synlett* **1998**, 718.
- 37)** Reddy, C. V.; Mahesh, M.; Raju, P. V. K.; Babu, T. R.; Reddy, V. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2657; Saloutin, V. I.; Burgat, Y. V.; Kuzueva, O. G.; Kappe, C. O.; Chupakhin, O. N. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 103, 17.
- 38)** Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 1043; DeSimone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2004**, 7, 473.
- 39)** Ashok, M.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Eur J Med Chem* **2007**, 42, 380.
- 40)** Hurst, E. W.; Hull, R. *J. Med. Pharm. Chem.* **1961**, 3, 215.
- 41)** Bahekar, S. S.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1733.
- 42)** Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806; Sujatha, K.; Shanmugam, P.; Perumal, P. T.; Muralidharan, D.; Rajendran, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4893.
- 43)** Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, 286, 971.
- 44)** Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; DiMarco, J. D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J. P. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 119.
- 45)** Pfizer Ltd. PCT Int. Appl. WO 11281, **1990**.
- 46)** Wichmann, J.; Adam, G.; Kolczewski, S.; Mutel, V.; Woltering, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1573.

- 47) Bristol-Myers Squibb Company PCT WO 9833791A1, **1998**.
- 48) Kumar, B. R. P.; Sankar, G.; Baig, R. B. N.; Chandrashekar, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4192.
- 49) Vasconcelos, A.; Oliveira, P. S.; Ritter, M.; Freitag, R. A.; Romano, R. L.; Quina, F. H.; Pizzuti, L.; Pereira, C. M. P.; Stefanello, F. M.; Barschak, A. G. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* **2012**, 26, 155.
- 50) Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 513.
- 51) Zhi, H.; Zhang, C.; Cheng, Z.; Jin, Z.; Huang, E.; Li, S.; Lin, H.; Wan, D. C.; Hu, C. *Med. Chem.* **2013**, 9, 703.
- 52) Arunkhamkaew, S.; Athipornchai, A.; Apiratikul, N.; Suksamrarn, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2880.
- 53) Turner, D. C.; Stadtman, T.C. *Arch. Biochem. and Biophys.* **1973**, 154, 366; Andreese, J. R.; Ljungdah, L. G. *J. Bacteriology* **1973**, 116, 867.
- 54) Forstrom, J.W.; Zakowski, J. J.; Tappel, A. L. *Biochemistry* **1978**, 17, 2639.
- 55) Flohe, L.; Gunzler, W. A.; Schock, H. H. *Febs Letters* **1973**, 32, 132; Günter, D.L.K. *Organoselenium Compounds: Their Chemistry and Biology*. New York: Wiley. 1973; Rotruck, J.T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588; Shamberger, R.J. *Biochemistry of Selenium*. New York: Plenum Press. 1983.
- 56) Stadtman, T.C.; Davis, J.N. *J. Biol.Chem.* **1991**, 266, 22147; Ursini, F.P.R. *Oxidative Processes and Antioxidants*. New York: Raven Press. 1994.
- 57) Armstrong, D. S.; Cutler, R. G.; Slater, T.F. *Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease*. New York: Raven Press. 1984; Parnham, M.J.; Graf, E. *Biochem.Pharmacol.* **1987**, 36, 3095.
- 58) Luo, G.M.; Zhu, Z. Q.; Ding, L.; Gao, G.; Sun, Q. A.; Liu, Z.; Yang, T. S.; Shen, J. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, 198, 1240; Fursini, M.; Maiorino, R.B.-F.; Aumann, K. D.; Roveri, A.; Schomburg, D.; Flohé, L. *Methods in Enzymol.* **1995**, 252, 38.
- 59) Böck, A. Selenium Proteins Containing Selenocysteine. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. Chichester: John Wiley & Sons 1994.
- 60) Wendel, A.; Fausel, M.; Safahyi, H.; Tiegs, G.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3241.
- 61) Luo, G.M.; Ren, X. J.; Liu, J. Q.; Mu, Y.; Shen, J. C. *Current Med.Chem.* **2003**, 10, 1151.

- 62) Alberto, E.E.; Soares, L. C.; Sudati, J. H.; Borges, A. C. A.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 25, 4211; Nascimento, V.; Alberto, E. E.; Tondo, D. W.; Dambrowski, D.; Detty, M. R.; Nome, F.; Braga, A. L. *J.Am.Chem.Soc.* **2012**, 134, 138; Soares, L.C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E.; Braga, A. L. *Org. Biomol.Chem.* **2012**, 10, 6595.
- 63) Parnham, M.J.; Kindt, S. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 20, 3247.
- 64) Fong, M.C.; Schiesser, C.H. *J.Org. Chem.* **1997**, 62, 3103.
- 65) Reich, H.J.; Jasperse, C.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5549; Jacquemin, P.V.; Christiaens, L. E.; Renon, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3863; Zade, S.S.; Panda, S.; Tripathi, S. K.; Singh, H. B.; Wolmershauser, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 18, 3857; Bhabak, K.P.; Mughesh, G. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4594.
- 66) Galet, V.; Bernier, J.-L.; Henichart, J.-P.; Lesieur, D.; Abadie, C.; Rochette, L.; Lindembaum, A.; Chalas, J.; Faverie, J.-F. R. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2903; Tripathi, S.K.; Patel, U.; Roy, D.; Sunoj, R. D.; Singh, H. B.; Wolmershauser, G.; Butcher, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9237.
- 67) Wilson, S.R.; Zucker, P. A.; Huang, R. R. C.; Spector, A. *J. Am. Chem.Soc.* **1989**, 111, 5936.
- 68) Nascimento, V.; Alberto, E. E.; Tondo, D. W.; Dambrowski, D.; Detty, M. R.; Nome, F.; Braga, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 138.
- 69) Bhabak, K.P.; Mughesh, G. *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 974.
- 70) Bhabak, K.P.; Mughesh, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9846.
- 71) Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Sudati, J. H.; Borges, A. C. A.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 25, 4211.
- 72) Selvakumar, K.; Shah, P.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12741.
- 73) Soares, L.C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E.; Braga, A. L. *Org. Biomol.Chem.* **2012**, 10, 6595.
- 74) Soares, L. C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6595.
- 75) Das, R. K.; Ghosh, S.; Sengupta, A.; Das, S.; Bhattacharya, S. *Eur. J. Cancer Prev.* **2004**, 5, 149; Houssain, S. U.; Sengupta, S.; Bhattacharya, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5750.
- 76) Bhabak, K. P.; Santheeshkumar, K.; Jayavelu, S.; Mughesh, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7343; Bhabak, K. P.; Mughesh, G. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1175.

- 77) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 363, 2812; Das, D.; Roy, G.; Mugesh, G. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 7313.
- 78) Manjare, S. T.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. *Tetrahedron* **2012**, 68, 10561.
- 79) Loef, M.; Schrauzer, G. N.; Walach, H. *J. Alzheimers Dis.* **2011**, 26, 81; Cornelli, U. *Neurodegener. Dis.* **2010**, 7, 193.
- 80) Souza, A. C.; Brüning, C. A.; Leite, M. R.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Behav. Pharmacol.* **2010**, 21, 556.
- 81) Rosa, R. M.; Flores, D. G.; Appelt, H. R.; Braga, A. L.; Henriques, J. A. P.; Roesler, R. *Neurosci. Lett.* **2003**, 341, 217; Stangherlin, E. C.; Luchese, C.; Pinton, S.; Rocha, J. B.; Nogueira, C. W. *Brain Res.* **2008**, 1201, 106.
- 82) Pinton, S.; Rocha, J. T.; Gai, B. M.; Prigol, M.; Rosa, L. V.; Nogueira, C. W. *Cell Biochem. Funct.* **2011**, 29, 235; Pinton, S.; Rocha, J. T.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Neurosci. Lett.* **2010**, 472, 56; Pinton, S.; Brüning, C. A.; Oliveira, C. E. S.; Prigol, C.; Nogueira, C. W. *J. Nutrit. Biochem.* **2013**, 24, 311; Pinton, S.; Souza, A. C.; Sari, M. H. M.; Ramalho, R. M.; Rodrigues, C. M. P.; Nogueira, C. W. *Behav. Brain Res.* **2013**, 247, 241.
- 83) Bhabak, K. P.; Mugesh, G. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1408.
- 84) Klivenyi, P.; Andreassen, O. A.; Ferrante, R. J.; Dedeoglu, A.; Mueller, G.; Lancelot, E. *J. Neurosci.* **2000**, 20, 1.
- 85) Sharghi, H.; Jokar, M. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 958; Lebed, P. S.; Kos, P. O.; Polovinko, V. V.; Tolmachev, A. A.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, 45, 921.
- 86) Shultz, E. K. V.; Harpp, D. N. *Synthesis* **1998**, 8, 1137; Li, C.-J.; Harpp, D. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1545.
- 87) Mata, A.T.; Proença, C.; Ferreira, A. R.; Serralheiro, M. L. M.; Nogueira, J. M. F.; Araújo, M. E. M. *Food Chem.* **2007**, 103, 778.
- 88) Ahmad, I.; Anis, I.; Malik, A.; Nawaz, S. A.; Choudhary M. I. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 412.
- 89) Soares, L. C.; Alberto, E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6595.
- 90) Shahidi, F.; Liyana-Pathirana, C. M.; Wall D. S. *Food Chem.* **2006**, 99, 478
- 91) Gülçin, I. *Toxicology* **2006**, 217, 213.
- 92) Vladimir-Knezevic, S.; Blazekovic, B.; Stefan, M. B.; Alegro, A.; Koszegi T.; Petrik J. *Molecules* **2011**, 16, 1454.

- 93)** Ak, T.; Gülçin, İ. *Chem. Biol. Interact.* **2008**, 174, 27; Prasad, K. N.; Yang, B.; Dong, X.; Jiang, G.; Zhang, H.; Xie, H.; Jiang Y. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* **2009**, 10, 627.
- 94)** Prieto, P.; Pineda, M.; Aguilar M. *Anal. Biochem.* **1999**, 269, 337.

ANEXO I – Espectros seleccionados

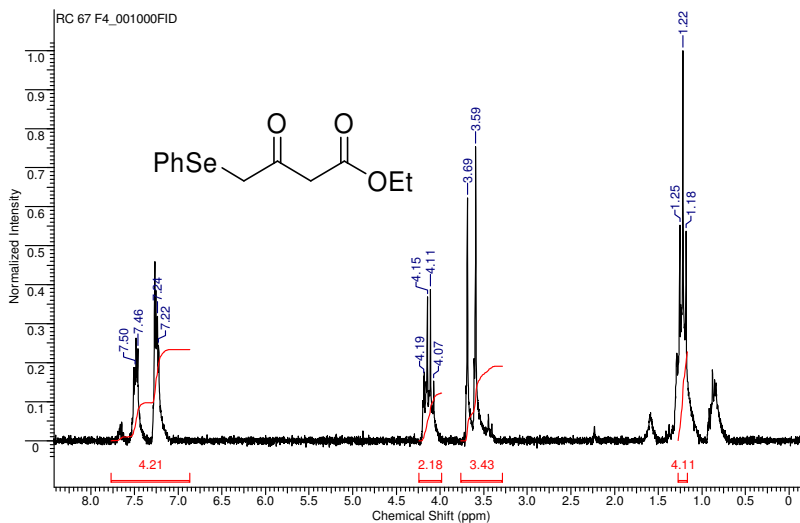


Figura 1. Espectro de ^1H RMN do composto 95

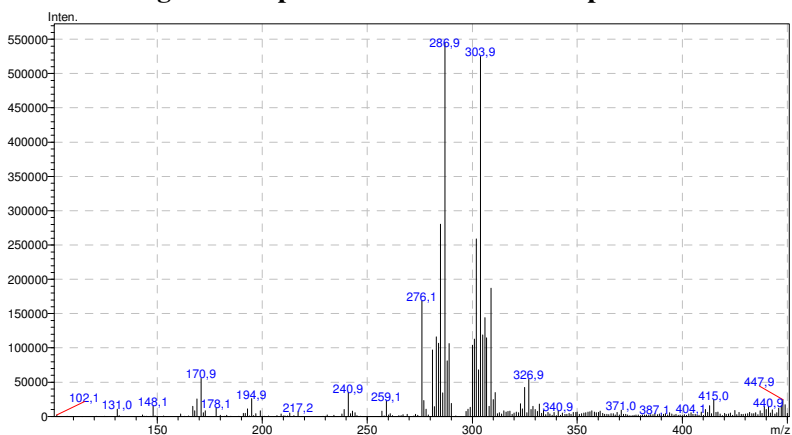


Figura 2. Espectro de MS do composto 95

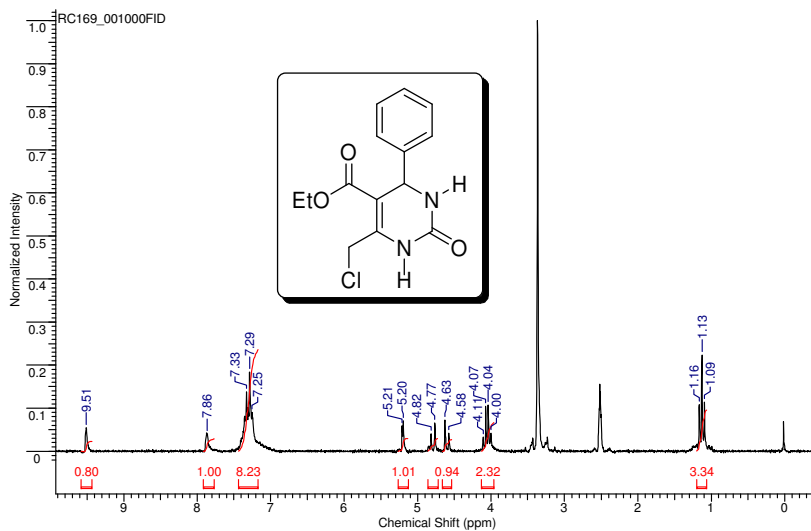


Figura 3. Espectro de ^1H RMN do composto 88

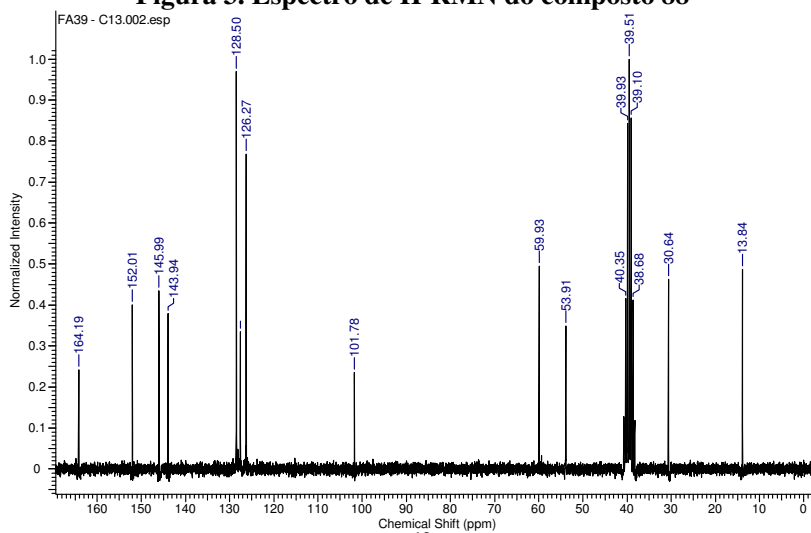


Figura 4. Espectro de ^{13}C RMN do composto 88

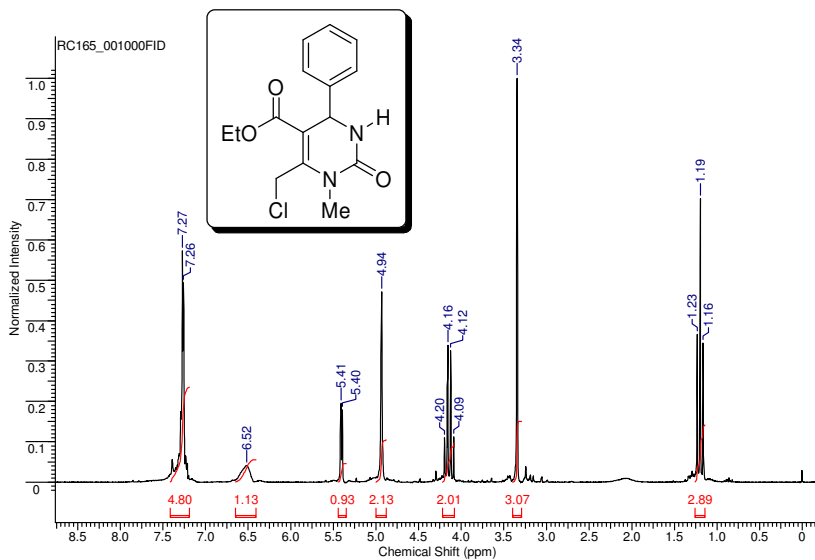


Figura 5. Espectro de ^1H RMN do composto 92a

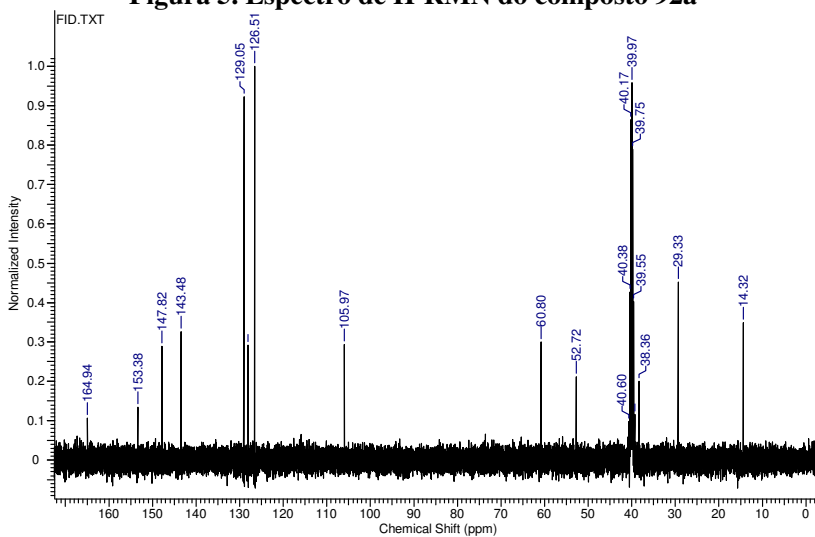


Figura 6. Espectro de ^{13}C RMN do composto 92a

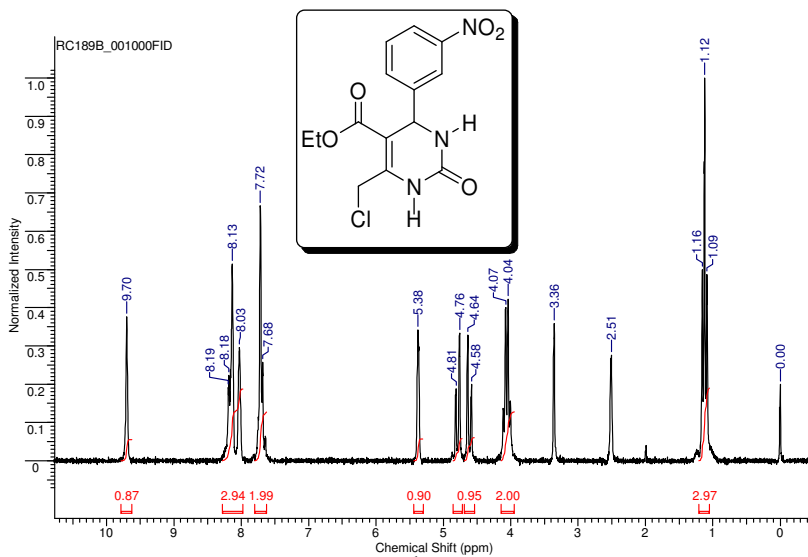


Figura 7. Espectro de ^1H RMN do composto 92b

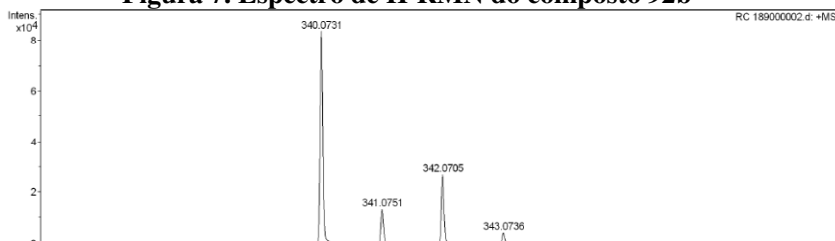


Figura 8. Espectro de HRMS do composto 92b

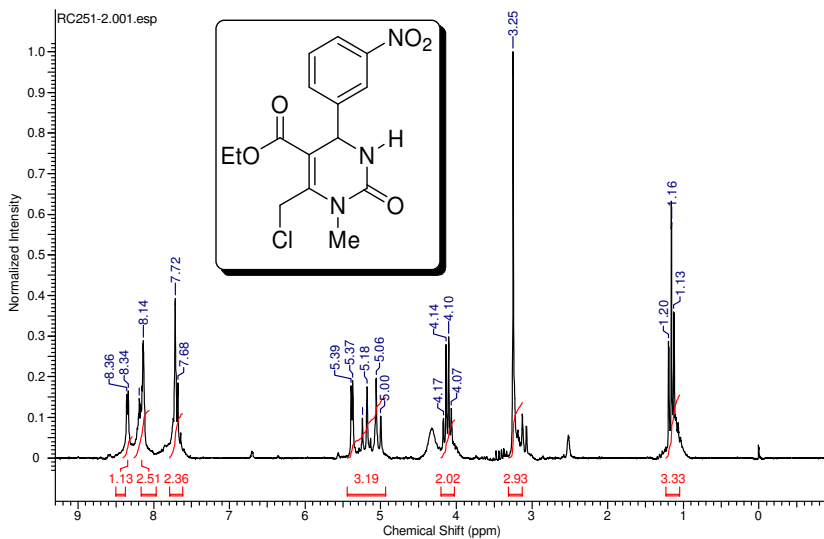


Figura 9. Espectro de H^1 RMN do composto 92c

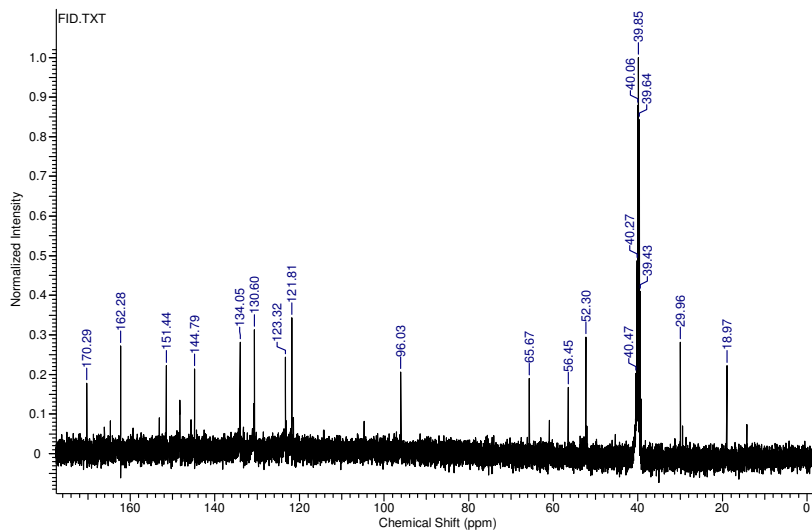


Figura 10. Espectro de C^{13} RMN do composto 92c

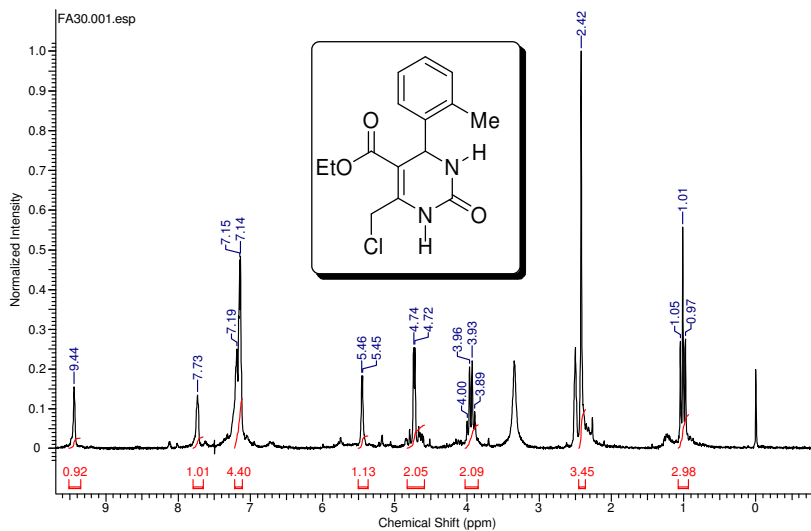


Figura 11. Espectro de H^1 RMN do composto 92d

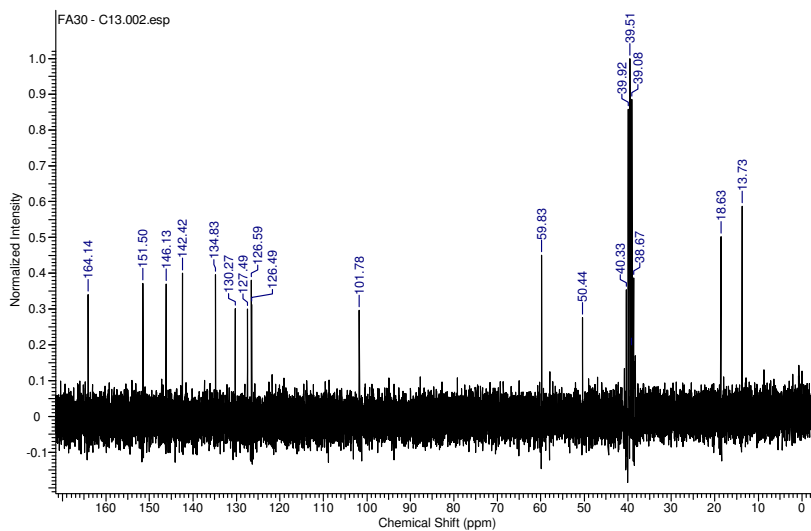


Figura 12. Espectro de C^{13} RMN do composto 92d

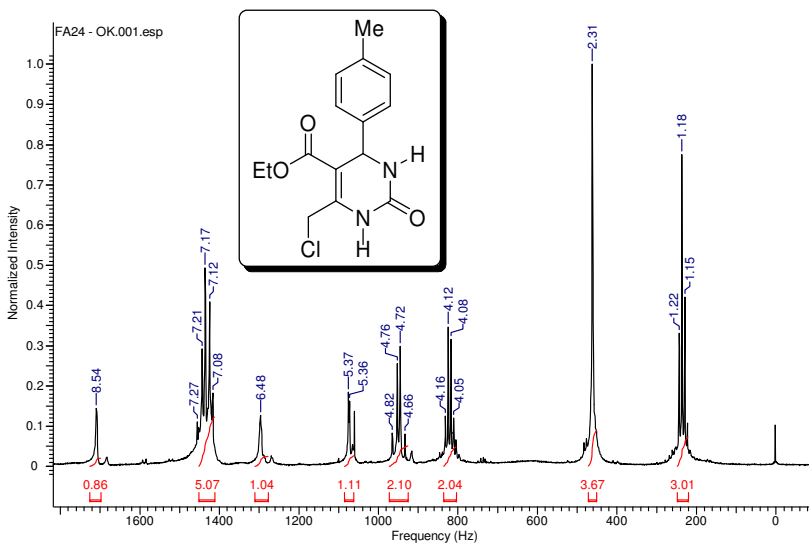


Figura 13. Espectro de ^1H RMN do composto 92e

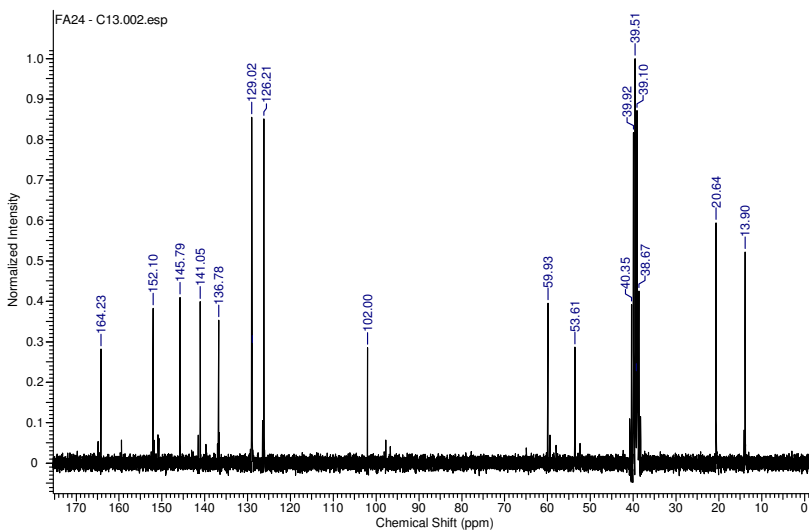


Figura 14. Espectro de ^{13}C RMN do composto 92e

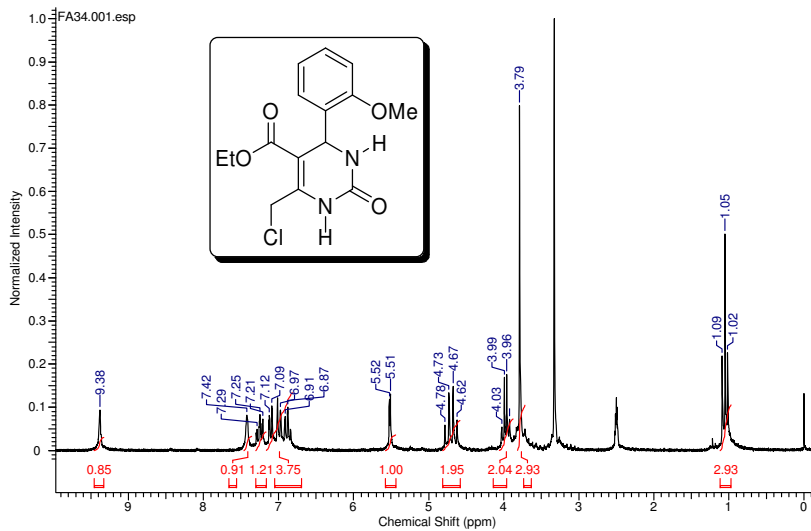


Figura 15. Espectro de ^1H RMN do composto 92f

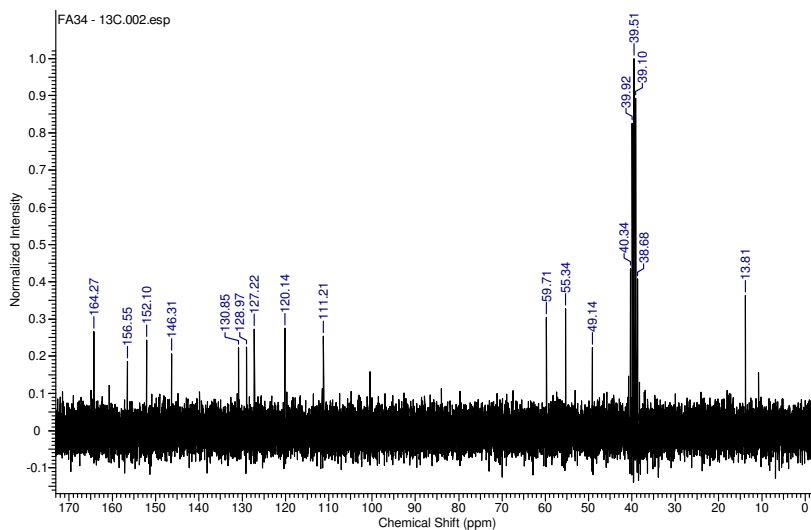


Figura 16. Espectro de ^{13}C RMN do composto 92f

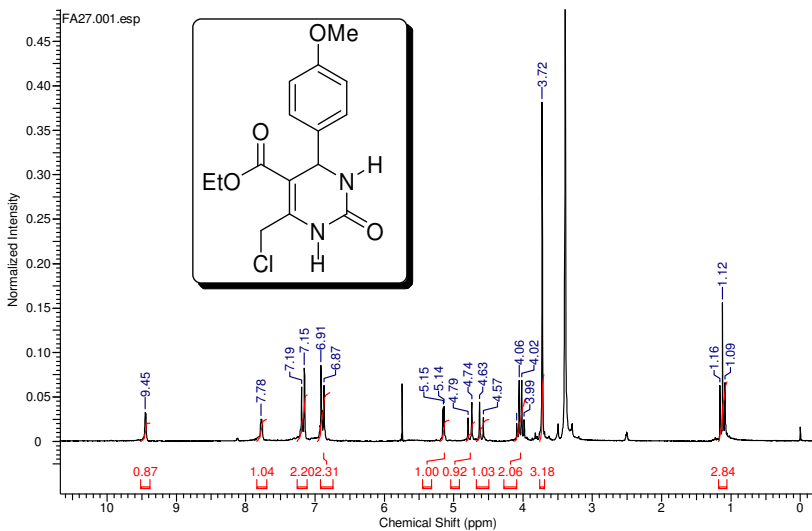


Figura 17. Espectro de ^1H RMN do composto 92g

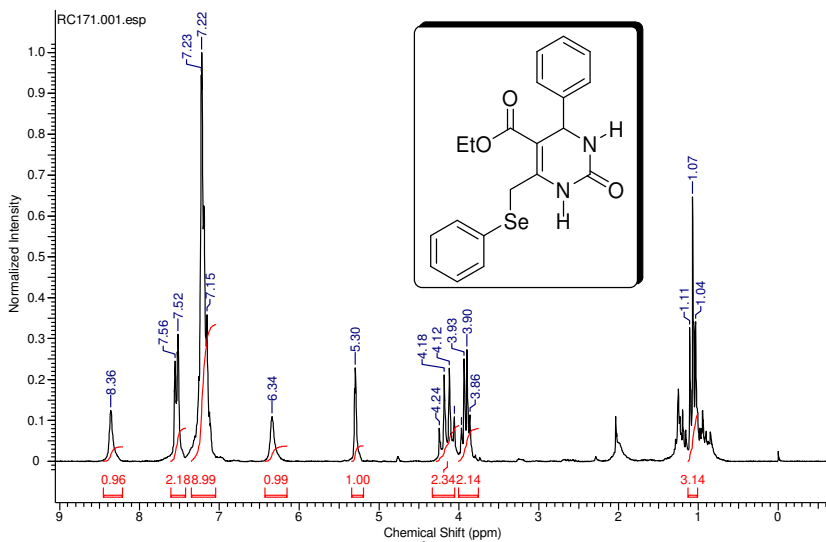


Figura 18. Espectro de ^1H RMN do composto 104a

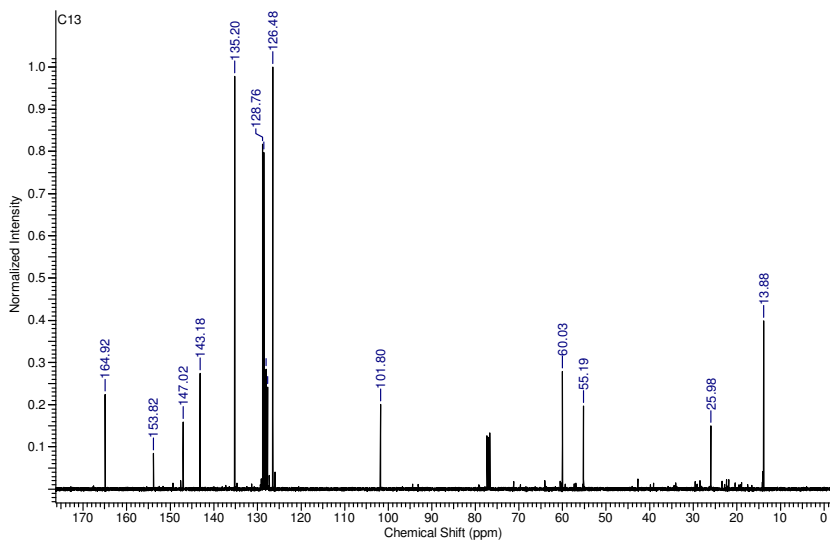


Figura 19. Espectro de C^{13} RMN do composto 104^a

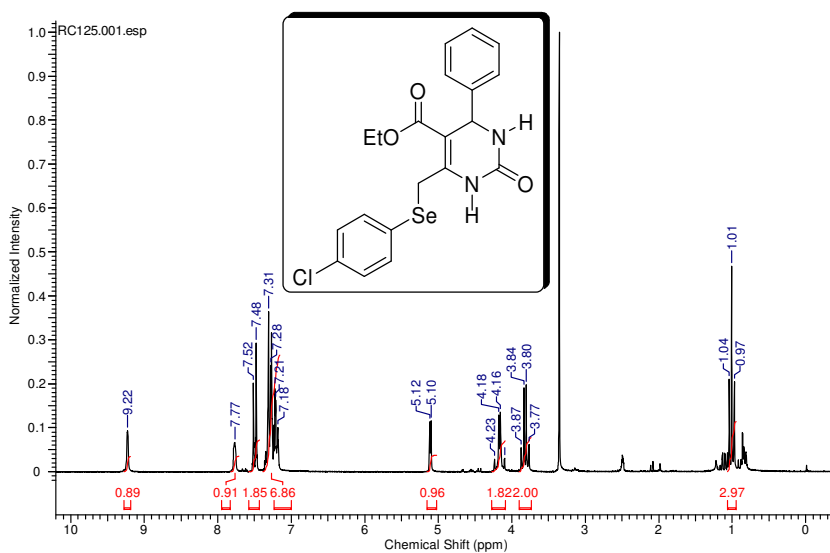


Figura 20. Espectro de H^1 RMN do composto 104^b

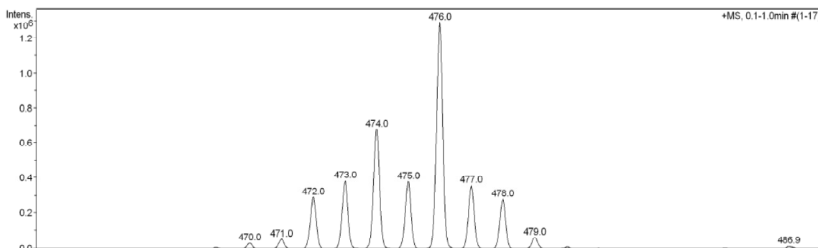


Figura 21. Espectro de MS do composto 104b

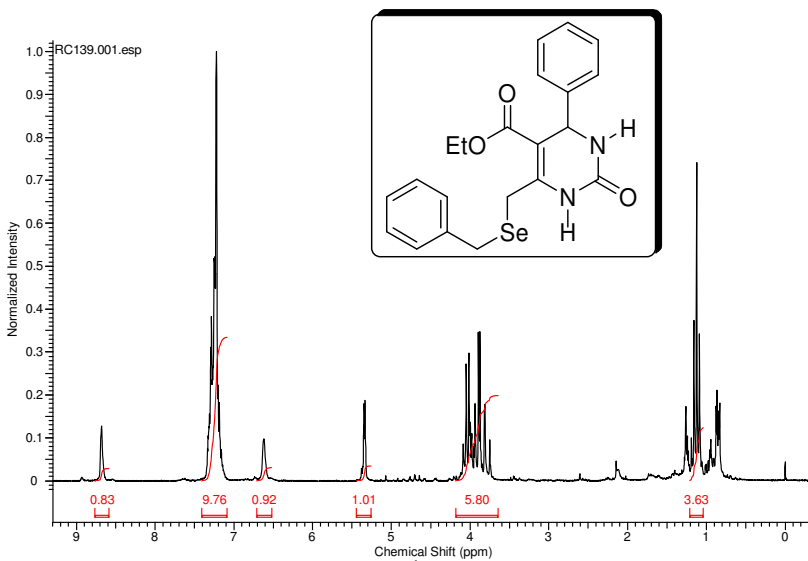


Figura 22. Espectro de ^1H RMN do composto 104d

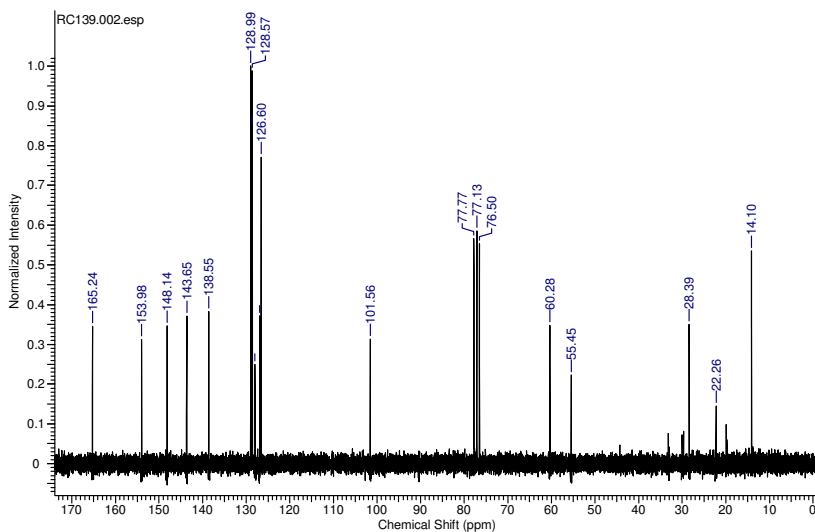


Figura 23. Espectro de C^{13} RMN do composto 104d

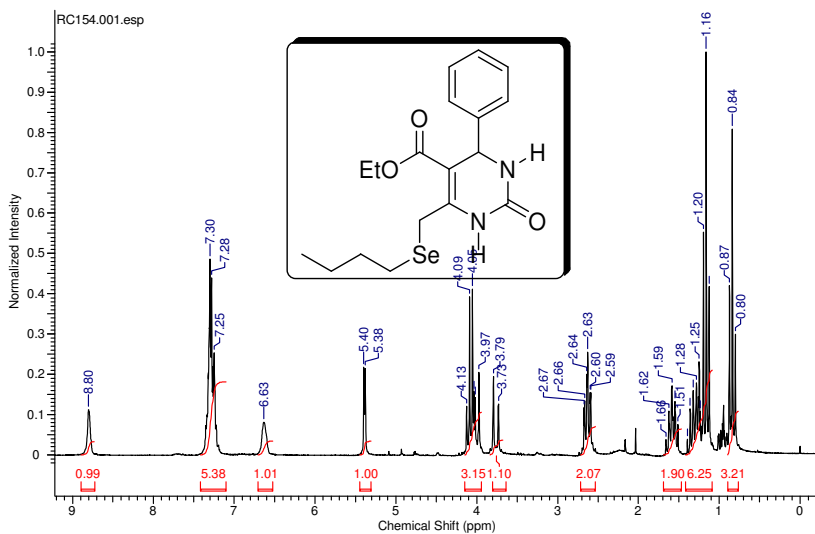


Figura 24. Espectro de H^1 RMN do composto 104e

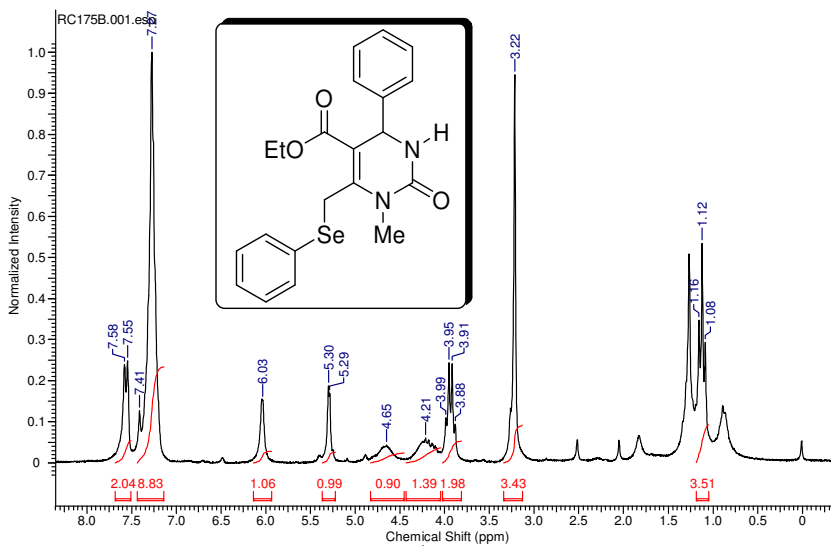


Figura 25. Espectro de H¹RMN do composto 104f

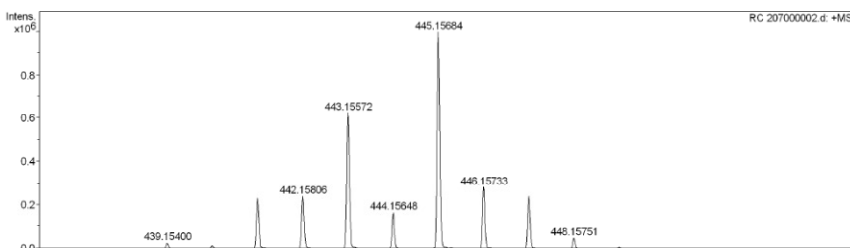


Figura 26. Espectro de HRMS do composto 104f

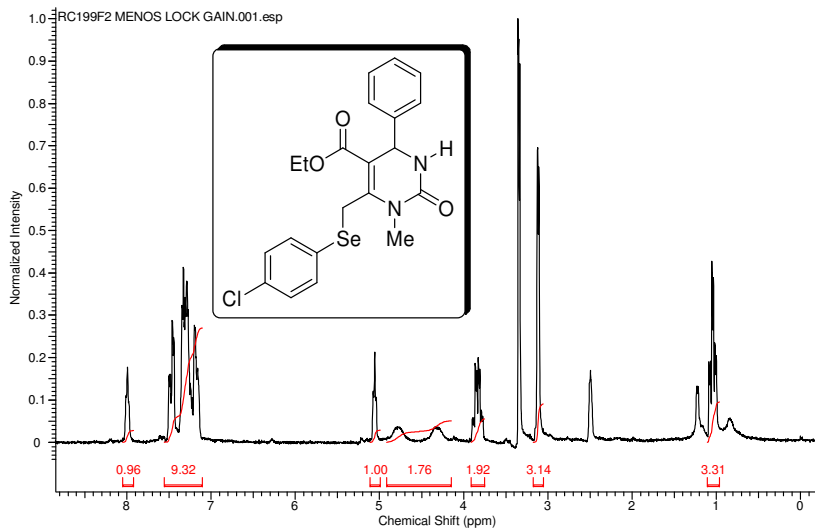


Figura 27. Espectro de ^1H RMN do composto 104g

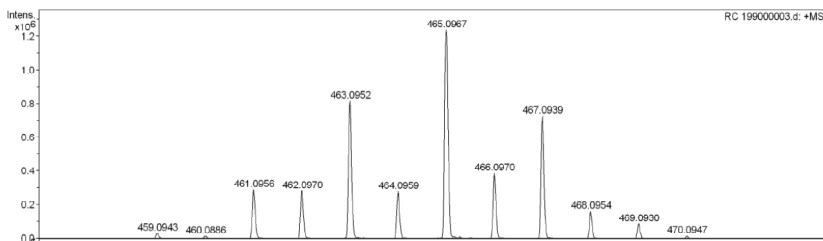
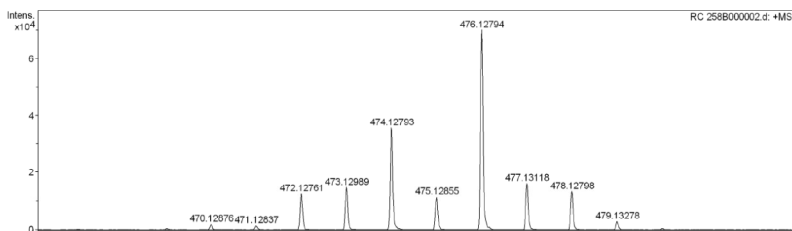
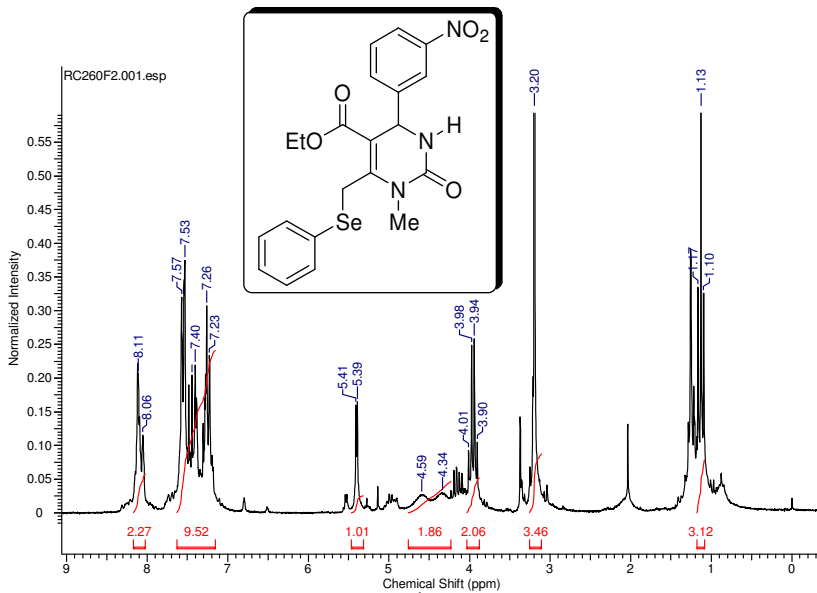


Figura 28. Espectro de HRMS do composto 104g



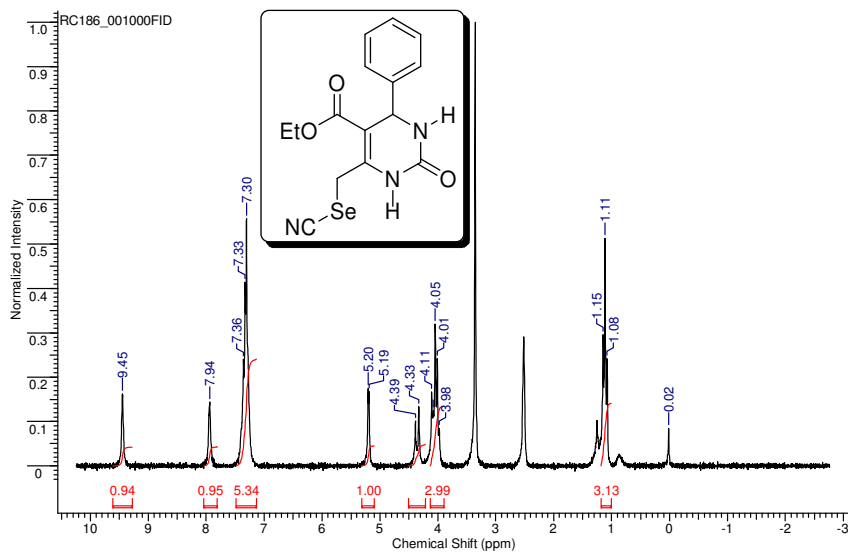


Figura 31. Espectro de ^1H RMN do composto 109a

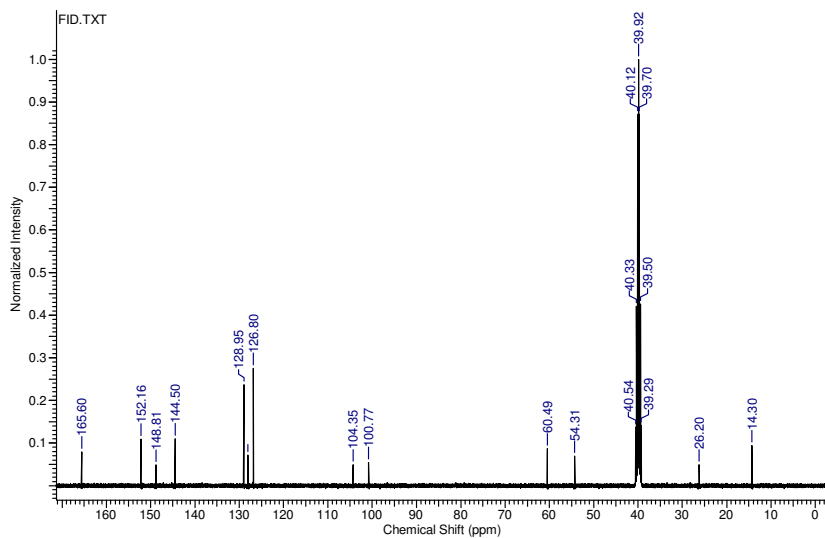


Figura 32. Espectro de ^{13}C RMN do composto 109a

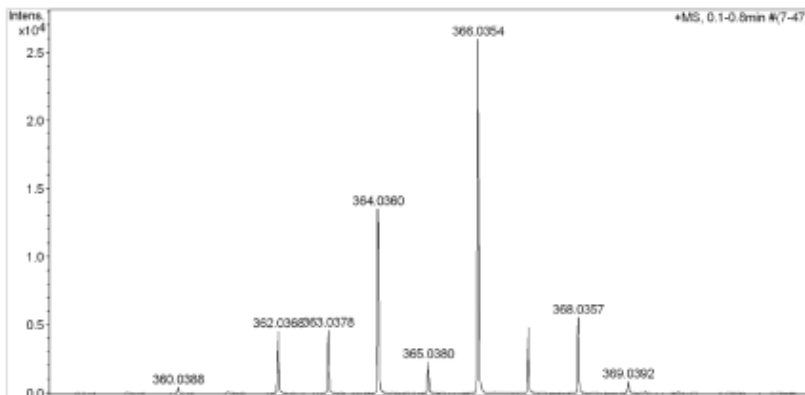


Figura 33. Espectro de HRMS do composto 109^a

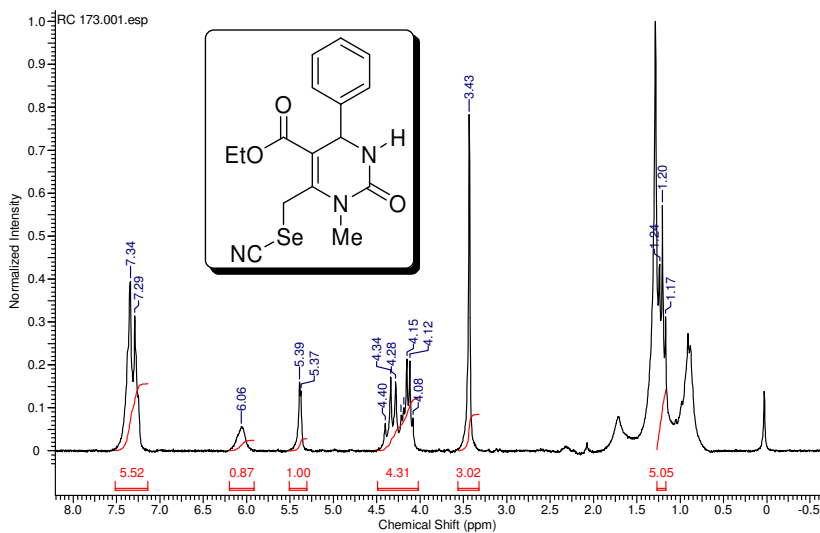


Figura 34. Espectro de H¹RMN do composto 109b

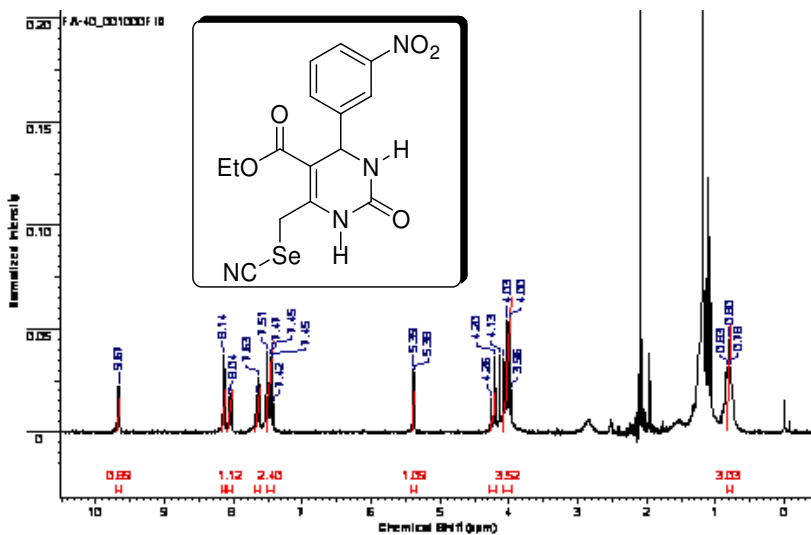


Figura 35. Espectro de ¹H RMN do composto 109c

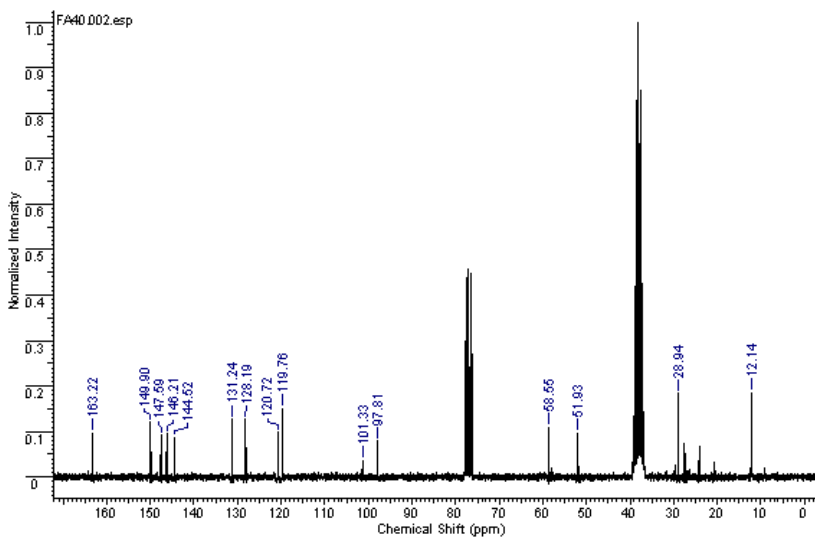


Figura 36. Espectro de ¹³C RMN do composto 109c

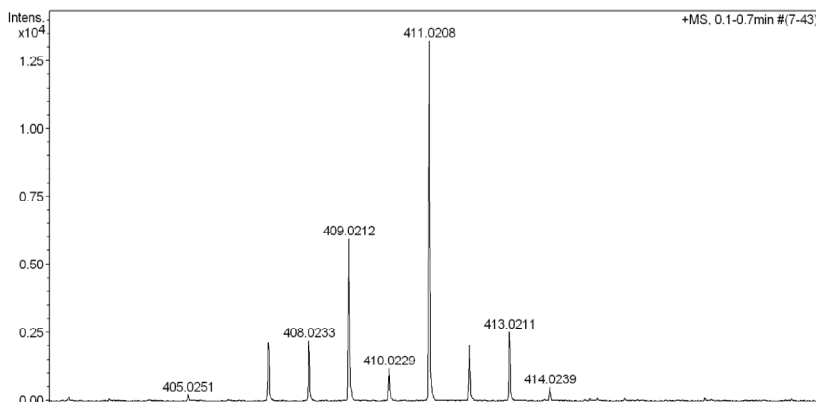


Figura 37. Espectro de HRMS do composto 109c

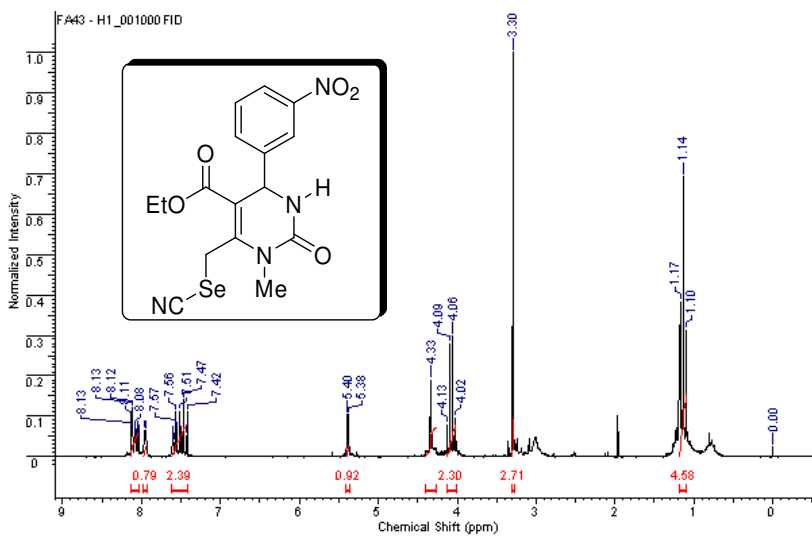


Figura 38. Espectro de H¹RMN do composto 109d

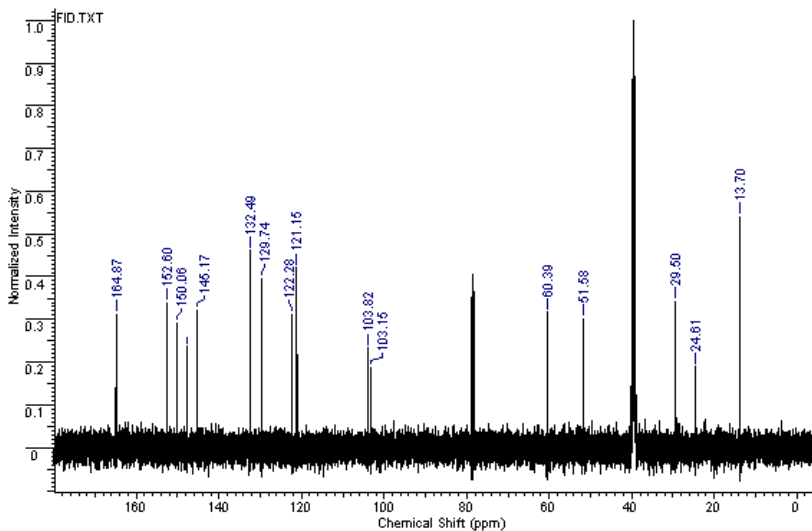


Figura 39. Espectro de C^{13} RMN do composto 109d

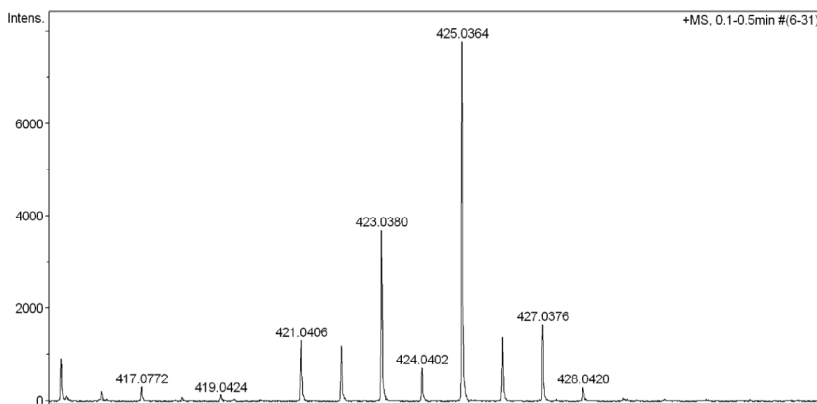


Figura 40. Espectro de HRMS do composto 109d

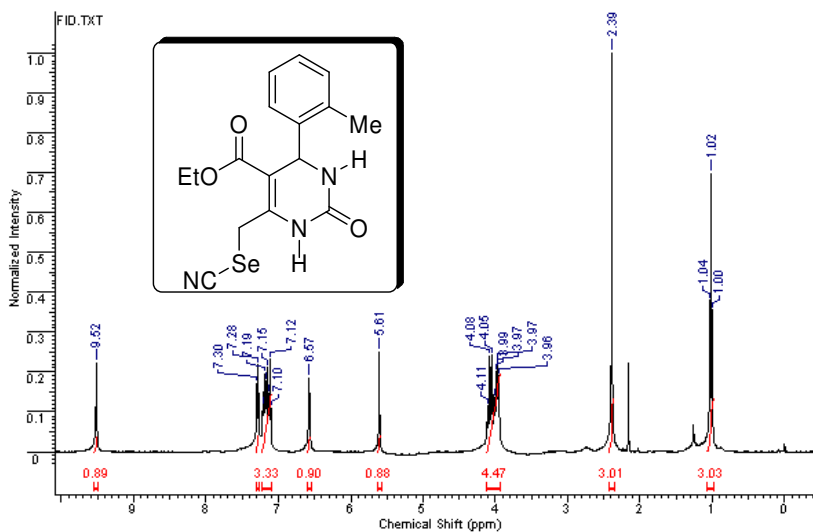


Figura 41. Espectro de ^1H RMN do composto 109e

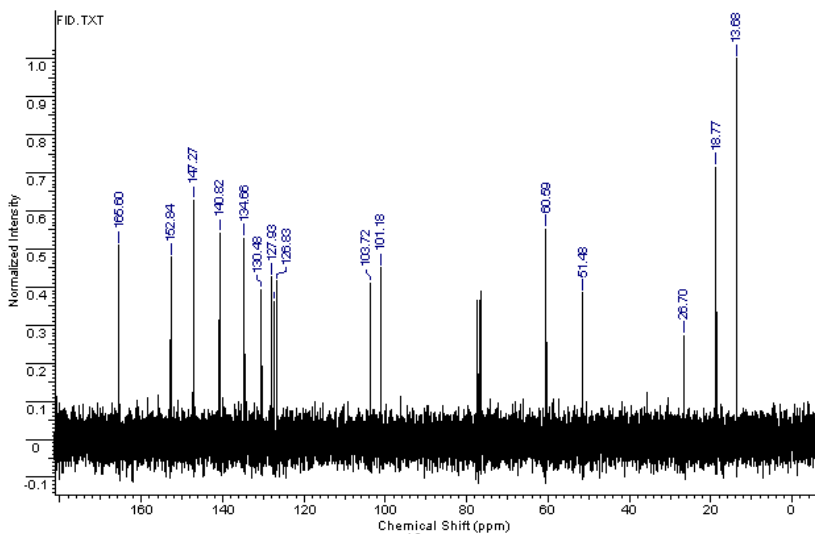


Figura 42. Espectro de ^{13}C RMN do composto 109e

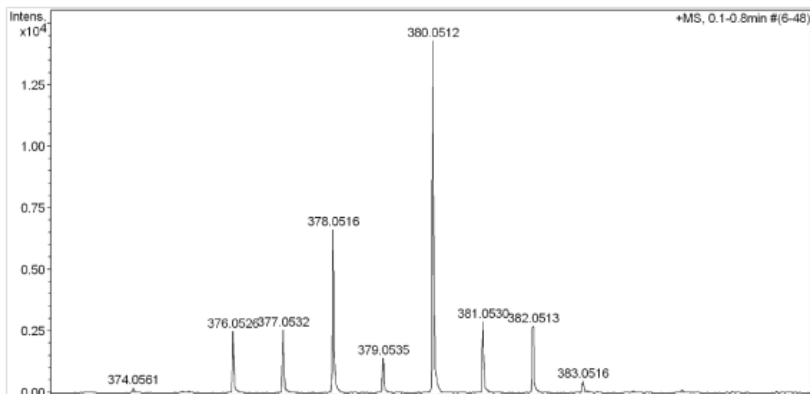


Figura 43. Espectro de HRMS do composto 109e

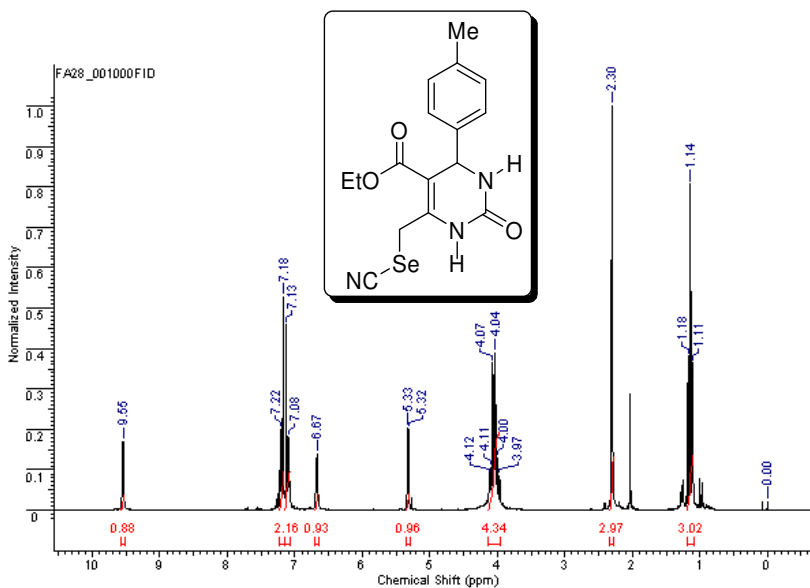


Figura 44. Espectro de ¹H RMN do composto 109f

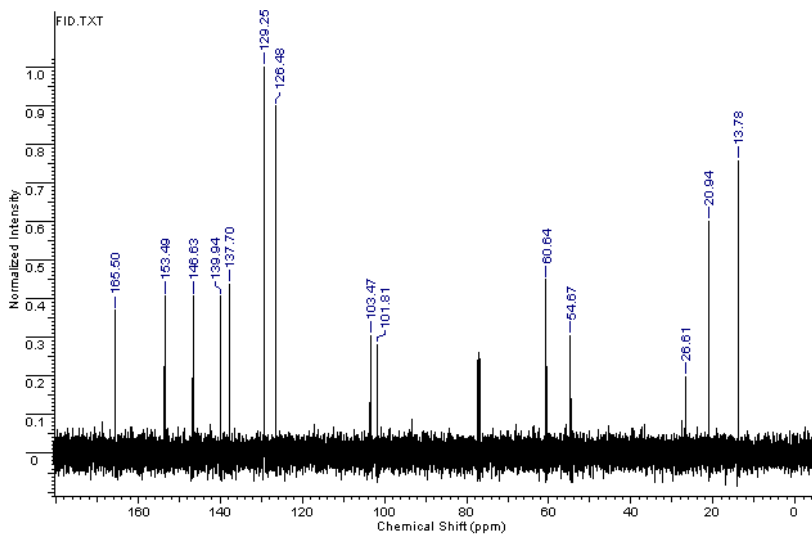


Figura 45. Espectro de C^{13} RMN do composto 109f

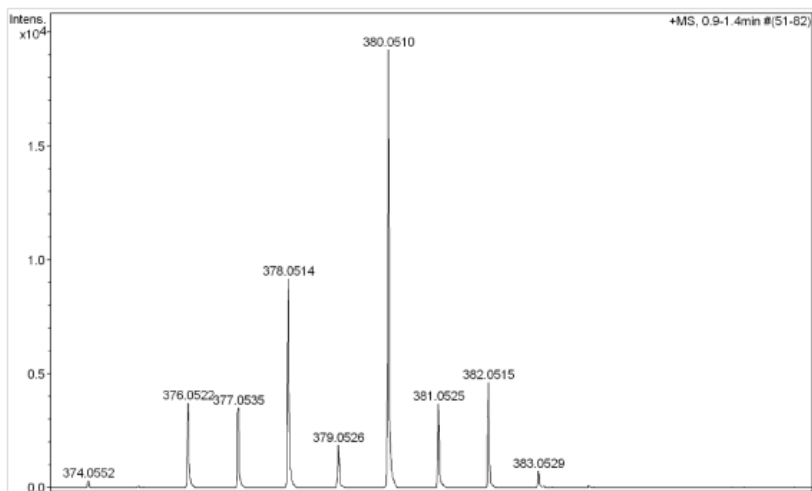


Figura 46. Espectro de HRMS do composto 109f

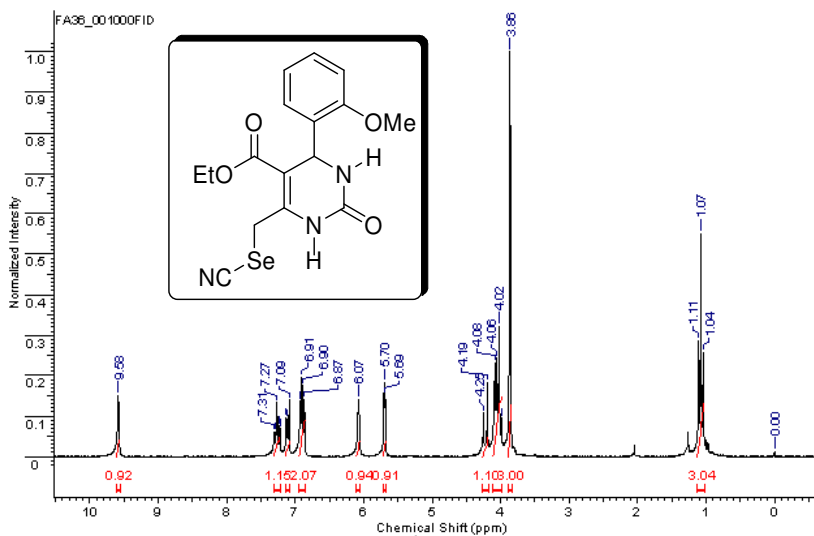


Figura 47. Espectro de ^1H RMN do composto 109g

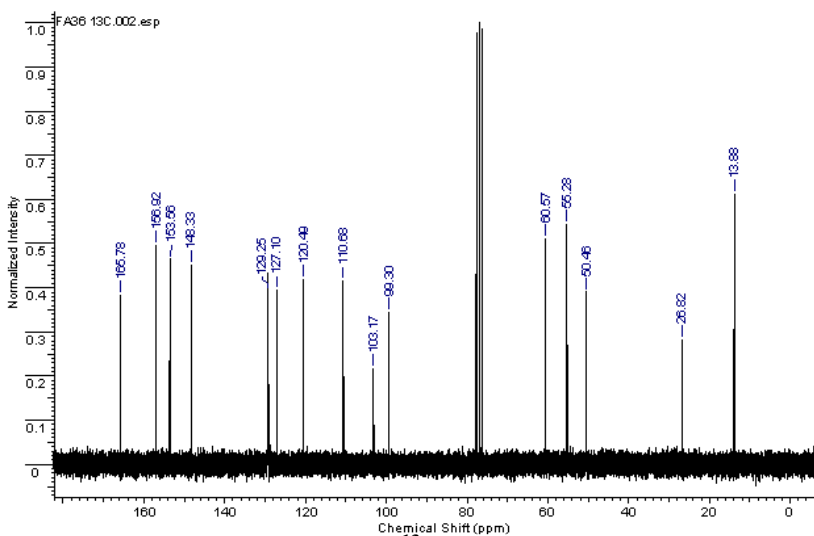


Figura 48. Espectro de ^{13}C RMN do composto 109g

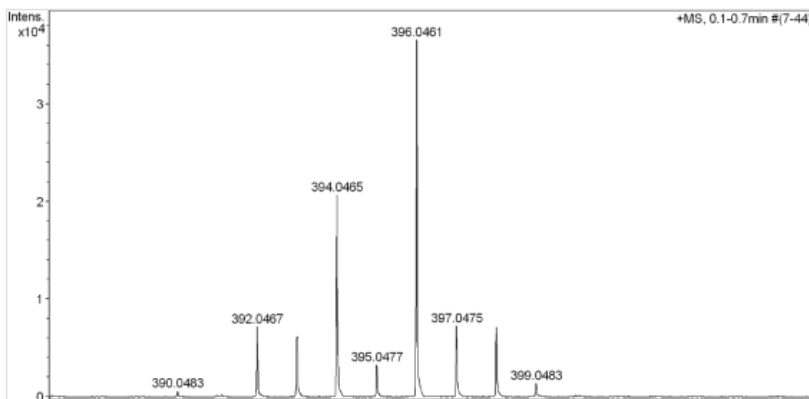


Figura 49. Espectro de HRMS do composto 109g

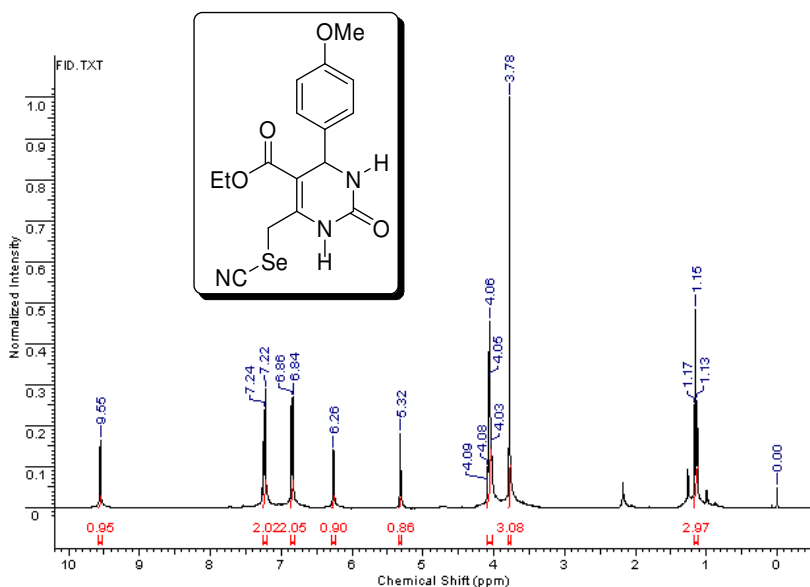


Figura 50. Espectro de ¹H RMN do composto 109h

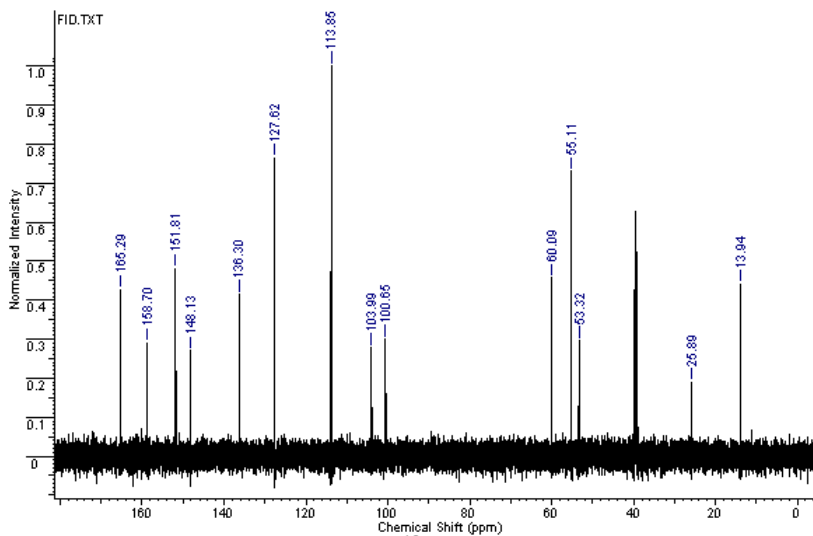


Figura 51. Espectro de C^{13} RMN do composto 109h

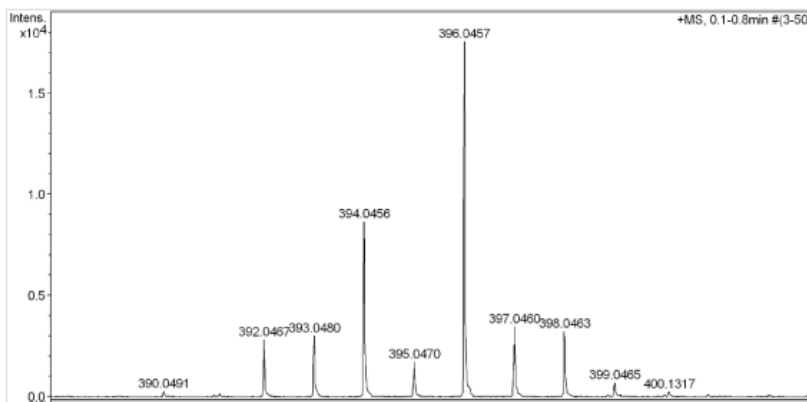


Figura 52. Espectro de HRMS do composto 109h

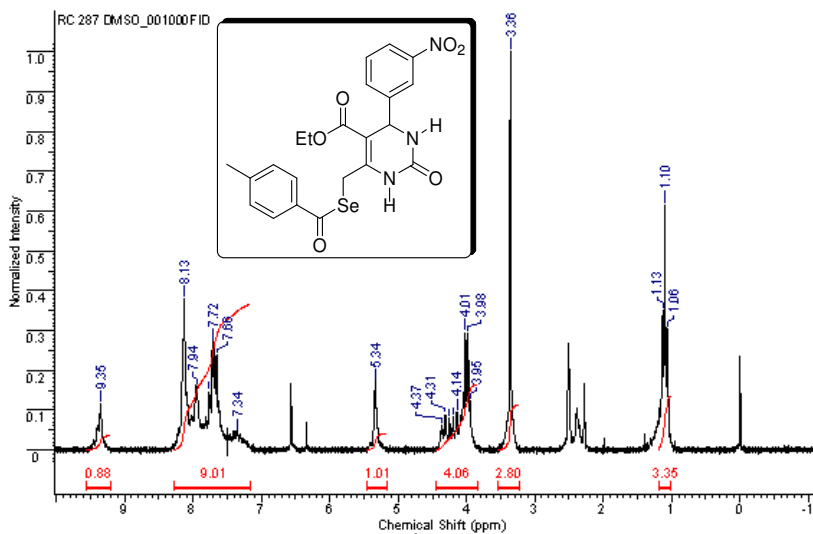


Figura 53. Espectro de ^1H RMN do composto 111b

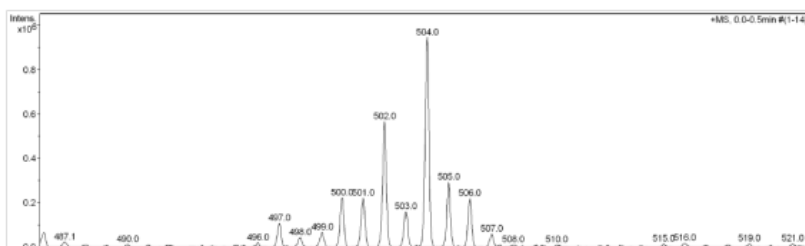


Figura 54. Espectro de MS do composto 111b

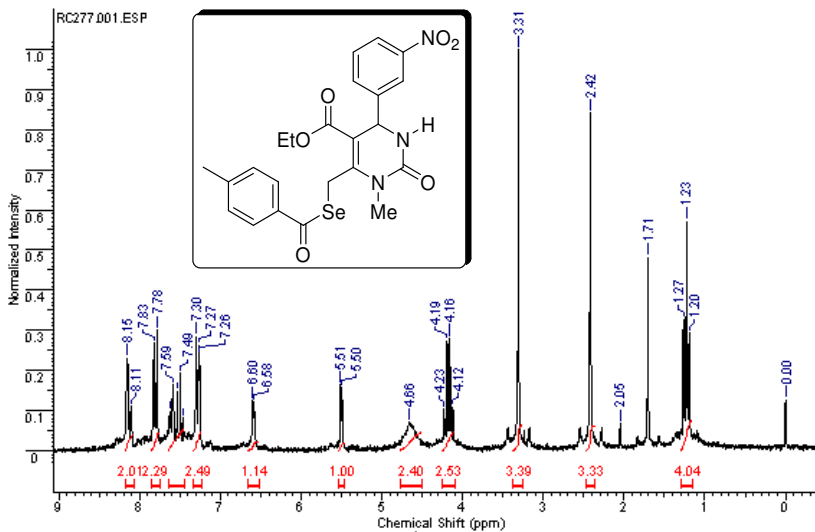


Figura 55. Espectro de ^1H -RMN do composto 111a

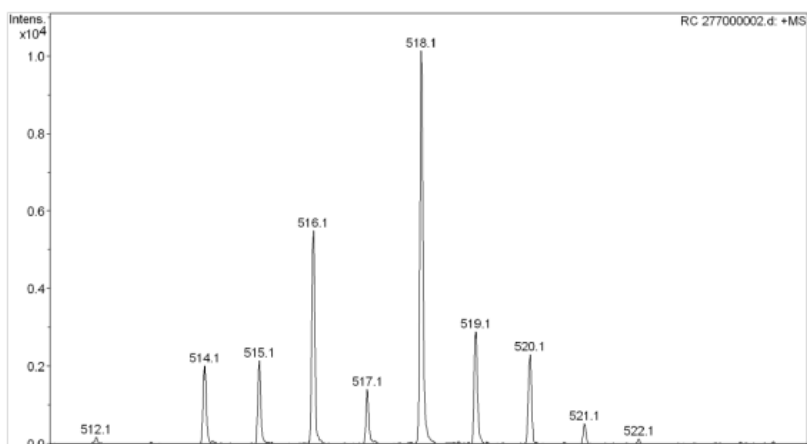
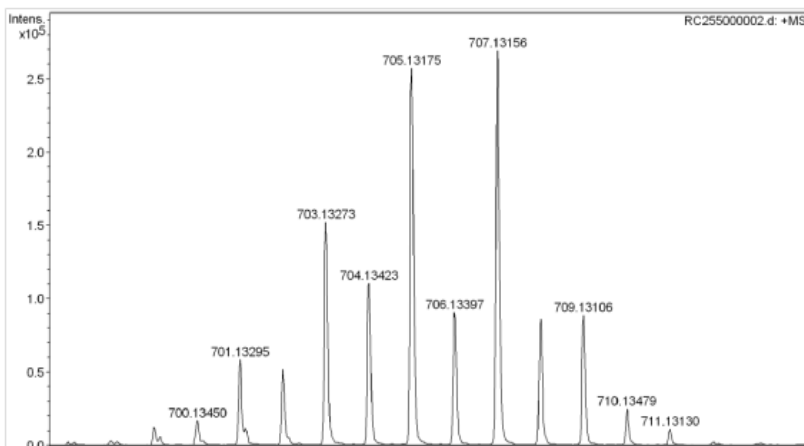
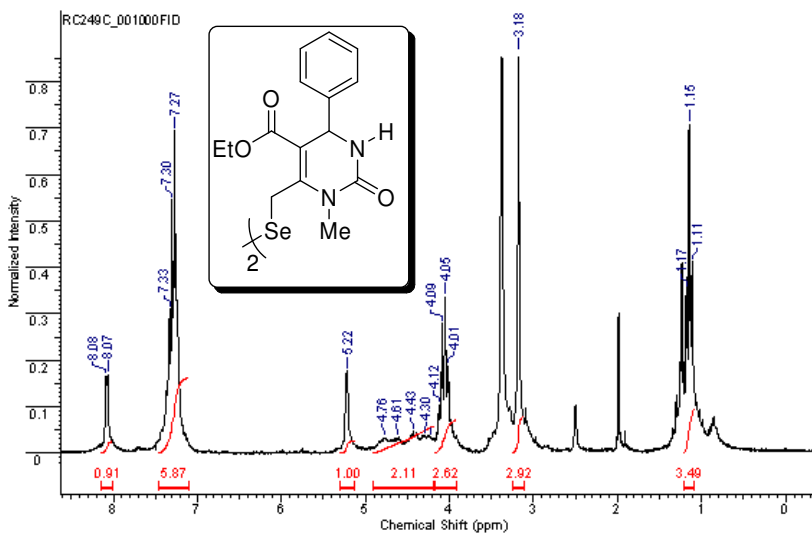


Figura 56. Espectro de MS do composto 111a



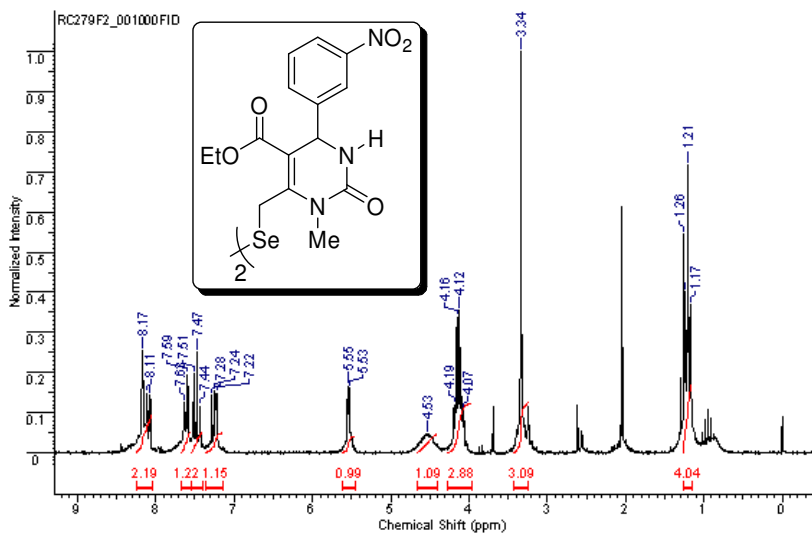


Figura 59. Espectro de H^1 RMN do composto 112b

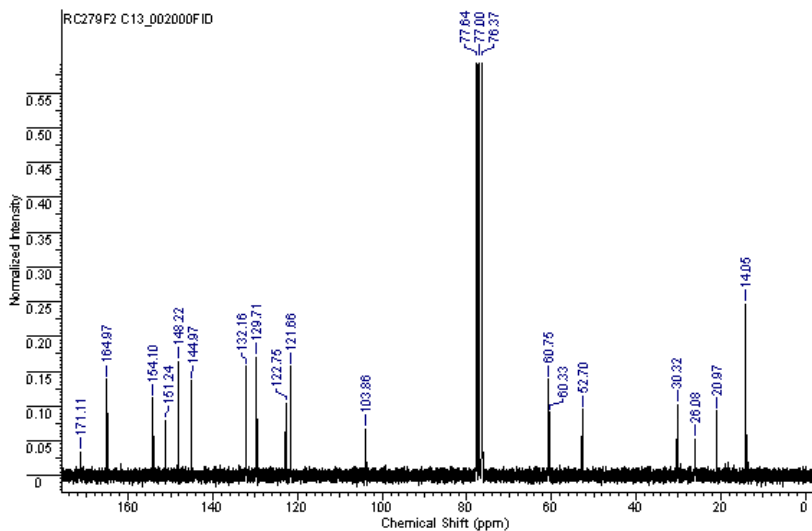


Figura 60. Espectro de C^{13} RMN do composto 112b

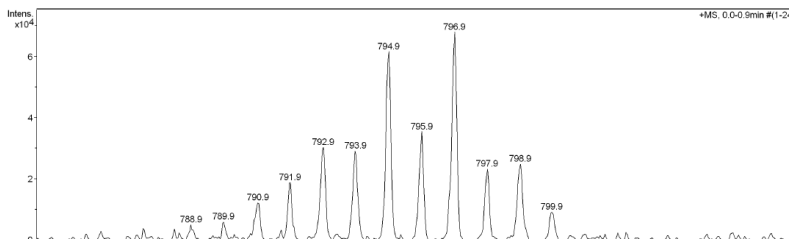


Figura 61. Espectro de MS do composto 112b

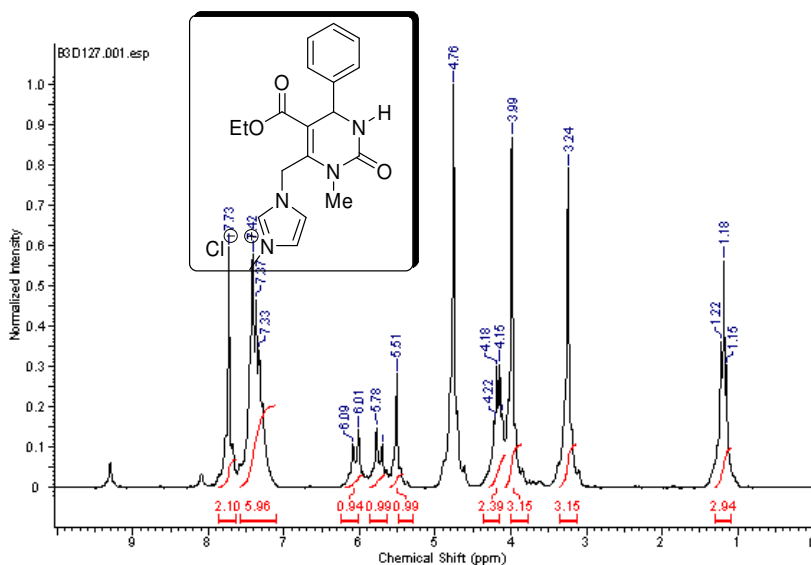


Figura 62. Espectro de ¹H RMN do composto 113

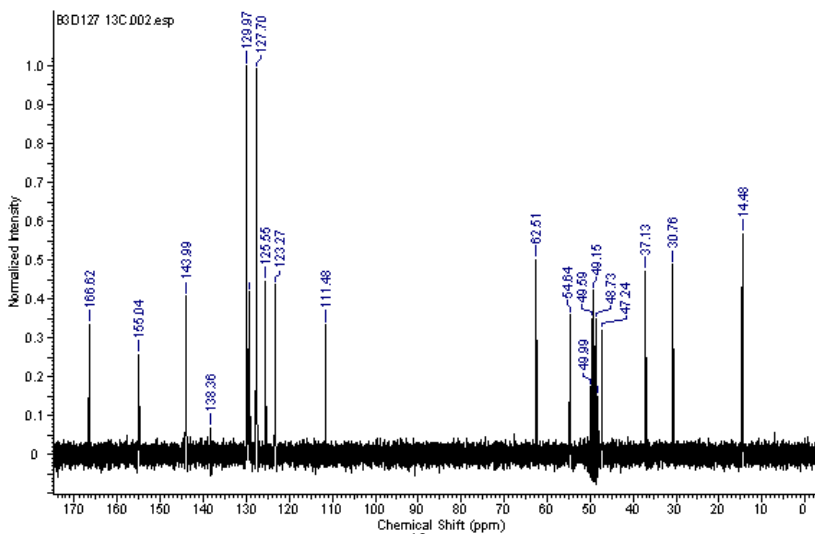


Figura 63. Espectro de C^{13} RMN do composto 113

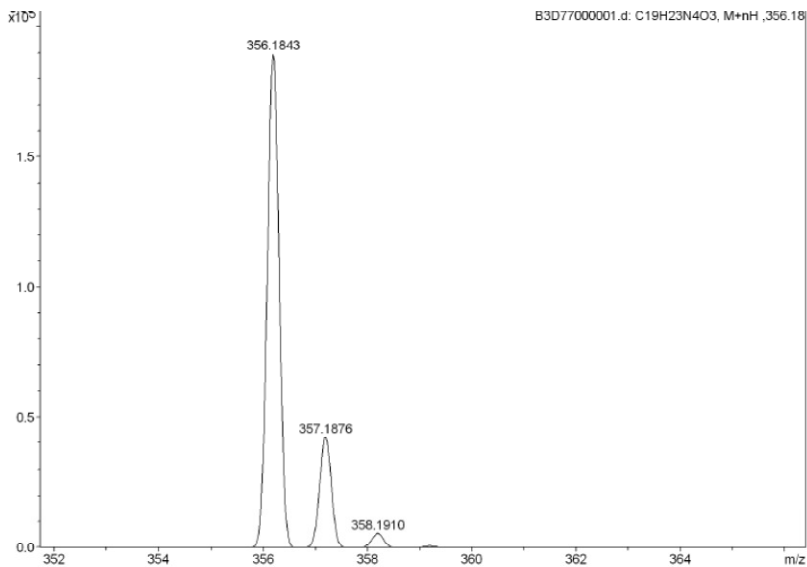


Figura 64. Espectro de HRMS do composto 113

